

(12)特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19)世界知的所有権機関
国際事務局



(43)国際公開日
2003年12月18日 (18.12.2003)

PCT

(10)国際公開番号
WO 03/103657 A1

- (51) 国際特許分類: A61K 31/167, 31/17, 31/18, 31/235, 31/277, 31/381, 31/40, 31/402, 31/404, 31/415, 31/4164, 31/421, 31/422, 31/426, 31/427, 31/433, 31/437, 31/44, 31/4406, 31/4418, 31/445, 31/4453, 31/451, 31/454, 31/47, 31/496, 31/4965, 31/498, 31/505, 31/5375, 31/5377, 31/695
- (21) 国際出願番号: PCT/JP03/07128
- (22) 国際出願日: 2003年6月5日 (05.06.2003)
- (25) 国際出願の言語: 日本語
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (30) 優先権データ:
特願2002-169640 2002年6月11日 (11.06.2002) JP
- (71) 出願人(米国を除く全ての指定国について): 株式会社
医薬分子設計研究所 (INSTITUTE OF MEDICINAL
MOLECULAR DESIGN. INC.) [JP/JP]; 〒113-0033 東
京都文京区本郷5丁目24番5号角川本郷ビル4F
Tokyo (JP).
- (72) 発明者; および
- (75) 発明者/出願人(米国についてのみ): 武藤 進
(MUTO,Susumu) [JP/JP]; 〒184-0003 東京都小金井市
緑町1-6-7 メイプルコーポB202 Tokyo (JP).
板井 昭子 (ITAI,Akiko) [JP/JP]; 〒113-0033 東京都文
- (81) 指定国(国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB,
BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK,
DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU,
ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT,
LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NI, NO,
NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL,
TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU,
ZA, ZM, ZW.
- (84) 指定国(広域): ARIPO特許 (GH, GM, KE, LS, MW, MZ,
SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ヨーラシア特許 (AM,
AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許
(AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB,
GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR),
OAPI特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW,
ML, MR, NE, SN, TD, TG).

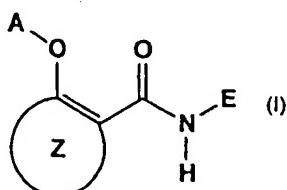
添付公開書類:
— 国際調査報告書

2文字コード及び他の略語については、定期発行される
各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語
のガイドスノート」を参照。

(54) Title: REMEDIES FOR NEURODEGENERATIVE DISEASES

(54)発明の名称: 神経変性疾患治療剤

WO 03/103657 A1



(57) Abstract: Preventive and/or therapeutic drugs for neuro-degenerative diseases including Alzheimer's disease, which contain as the active ingredient substances selected from the group consisting of compounds represented by the general formula (I), pharmaceutically acceptable salts thereof, and hydrates and solvates of both: (1) wherein A is hydrogen or acetyl; E is 2,5- or 3,5-disubstituted phenyl or an optionally substituted monocyclic or fused - polycyclic heteroaryl group (exclusive of (1) fused-polycyclic heteroaryl whose benzene ring is bonded directly to the -CONH- group, (2) unsubstituted thiazol-2-yl, and (3) unsubstituted benzothiazol-2-yl); and Z is arene which may have a substituent in addition to the groups represented by the general formulae: -O-A (wherein A is as defined above) and -CONH-E (wherein E is as defined above) or heteroarene which may have a substituent in addition to the groups represented by the general formulae: -O-A (wherein A is as defined above) and -CONH-E (wherein E is as defined above).

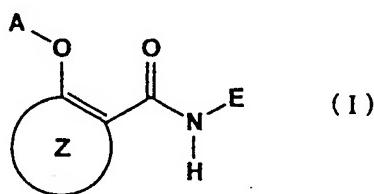
[統葉有]

BEST AVAILABLE COPY



(57) 要約:

下記一般式 (I):



(式中、

Aは、水素原子又はアセチル基を表し、

Eは、2, 5-ジ置換若しくは3, 5-ジ置換基フェニル基、又は置換基を有していてもよい単環式若しくは縮合多環式ヘテロアリール基（ただし、該ヘテロアリール基が、①式 (I) 中の-CO-NH-基に直結する環がベンゼン環である縮合多環式ヘテロアリール基、②無置換のチアゾール-2-イル基、及び③無置換のベンゾチアゾール-2-イル基である場合を除く）を表し、

環Zは、式-O-A（式中、Aは上記定義と同義である）及び式-CO-NH-E（式中、Eは上記定義と同義である）で表される基の他にさらに置換基を有していてもよいアレーン、又は式-O-A（式中、Aは上記定義と同義である）及び式-CO-NH-E（式中、Eは上記定義と同義である）で表される基の他にさらに置換基を有していてもよいヘテロアレーンを表す）で表される化合物及び薬理学的に許容されるその塩、並びにそれらの水和物及びそれらの溶媒和物からなる群から選ばれる物質を有効成分として含む、アルツハイマー症などの神経変性疾患の予防及び／又は治療のための医薬。

明細書

神経変性疾患治療剤

技術分野

本発明はアルツハイマー症又はてんかんなどの神経変性疾患の予防及び／又は治療のための医薬に関する。

背景技術

アルツハイマー症は老人性痴呆症を含む神経変性疾患であり、その患者の脳の特徴的な病理変化は、神経細胞の脱落による脳の萎縮、神経細胞内に纖維状の物質が蓄積した神経原纖維変化、大脳皮質の広範な部分に老人斑とよばれる斑状の蓄積物の存在である。現在では、老人斑に蓄積している蛋白質が A_β (β-アミロイド) であることから、A_β の何らかの原因による蓄積がアルツハイマー症の原因ではないかと言われている (アミロイド仮説)。すなわち、脳内の A_β の濃度が増大して凝集沈着することにより老人斑が形成され、凝集した A_β は神経細胞に作用して神経細胞死と神経原纖維変化を惹き起こすと言うものである。実際に A_β は神経細胞にアポトーシスを惹起することが報告されている (ザ・ジャーナル・オブ・ニューロサイエンス : ジ・オフィシャル・ジャーナル・オブ・ザ・ソサエティー・フォー・ニューロサイエンス (The Journal of Neuroscience: the official journal of the society for neuroscience), (米国), 2001年, 第21巻, 第1号, RC118)。よって、A_β の蓄積による神経細胞死及び神経原纖維変化の防止はアルツハイマー症の治療の有効な手段となることが期待できる。

アルツハイマー症患者の脳内では COX (シクロオキシゲナーゼ) 及び A_β 前駆蛋白のプロモーター領域の活性が上昇しており、その上昇が NF-κB (Nuclear Factor-κB) の活性化によるものであると考えられている。脳内での COX の上

昇は炎症を惹き起こし、 $A\beta$ 前駆蛋白のプロモーター領域の活性の上昇は、 $A\beta$ を発現増殖させ細胞死を惹き起こすと考えられる。またNF- κ Bは、神経細胞の可塑性に深く関係していると考えられることから、NF- κ Bがアルツハイマー症の発症に深く関わっていると考えられており、抗炎症剤及びNF- κ B阻害作用を持つ薬剤によるアルツハイマー症の治療も検討されている（「ジャーナル・オブ・ペイン・アンド・シンプタム・マネジメント（Journal of Pain and Symptom Management）」，（米国），2002年，第23巻，第4号（増刊），p. S 35-40；「ニューロレポート（Neuroreport）」，（英国），2001年，第12巻，第7号，p. 1449-1452；「ザ・ジャーナル・オブ・クリニカル・インベスティゲーション（The Journal of Clinical Investigation）」，（米国），2001年，第107巻，第2号，p. 135-142）。

しかしながら、神経細胞に $A\beta$ を作用させるとNF- κ B以外にAP-1（Activated Protein-1）も活性化されることが報告されており（「ザ・ジャーナル・オブ・ニューロサイエンス：ジ・オフィシャル・ジャーナル・オブ・ザ・ソサエティー・フォー・ニューロサイエンス（The Journal of Neuroscience: the official journal of the society for neuroscience）」，（米国），2001年，第21巻，第1号，R C 118）、さらに最近の研究から、AP-1の活性化はアポトーシスを惹起し、NF- κ Bの活性化は細胞を保護し細胞死を抑制すると考えられているところから、NF- κ Bの選択的な活性化阻害はアポトーシスを促進させ、アルツハイマー症の症状の悪化を招く可能性があると考えられる（「ザ・ジャーナル・オブ・クリニカル・インベスティゲーション（The Journal of Clinical Investigation）」，（米国），2001年，第107巻，第3号，p. 247-254；「セル・アンド・ティシュー・リサーチ（Cell and Tissue Research）」，（ドイツ），2000年，第301巻，第1号，p. 173-187；「ザ・ジャーナル・オブ・バイオロジカル・ケミストリー（The Journal of Biological Chemistry）」，（米国），2000年，第275巻，第20号，p. 15114-15121）。

従って、 $A\beta$ の蓄積や $A\beta$ による神経細胞死及び神経原纖維変化の防止のために

は、NF- κ BのみならずAP-1の活性化も同時に抑制する必要があると考えられる。実際にAP-1の活性化を抑制すると、紫外線照射や酸化的刺激によるアポトーシスが抑制されることが報告されており（「ザ・ジャーナル・オブ・バイオロジカル・ケミストリー (The Journal of Biological Chemistry)」, (米国), 2001年, 第276巻, 第16号, p. 12697–12701; 「モレキュラー・アンド・セルラー・バイオロジー (Molecular and Cellular Biology)」, (米国), 2001年, 第21巻, 第9号, p. 3012–3024）、AP-1の活性化抑制がA β による神経細胞のアポトーシスの抑制にも効果的であることが期待される。

アルツハイマー症と同じく、脳に関する疾患であるてんかんでは、脳内の興奮性に働くグルタミン酸と抑制性に働く γ -アミノ酪酸のバランスの崩壊による大脳の異常興奮により発作が惹き起こされると考えられている。その際にAP-1が海馬や大脳皮質で活性化されていると考えられており（「薬学雑誌：ジャーナル・オブ・ザ・ファーマシューティカル・ソサエティー・オブ・ジャパン (Yakugaku Zasshi: Journal of The Pharmaceutical Society of Japan)」, 1999年, 第119巻, 第7号, p. 510–518）、また、グルタミン酸レセプターのアゴニストであるカイニン酸をラットまたはマウスに投与するとNF- κ Bも海馬で活性化されることが報告されていることから（「ニューロサイエンス (Neuroscience)」, (米国), 1999年, 第94巻, 第1号, p. 83–91）、NF- κ B及びAP-1の阻害剤は、てんかんの発作の予防及び／又は治療に有效であると考えられる。

一方、N-フェニルサリチルアミド誘導体は、米国特許第4358443号明細書に植物成長阻害剤として開示されており、医薬としては、欧州特許第0221211号明細書、特開昭62-99329号公報、及び米国特許第6117859号明細書に抗炎症剤としての開示がある。また、国際公開第99/65499号パンフレット、国際公開第02/49632号パンフレット、及び国際公開第02/076918号パンフレットではNF- κ B阻害剤として開示されており、

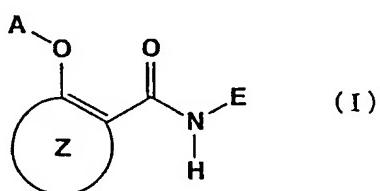
国際公開第99/65499号パンフレット及び国際公開第02/49632号パンフレット中では抗アルツハイマー症薬としての用途についても示唆されている。しかしながら、同刊行物には、N-フェニルサリチルアミド誘導体がアルツハイマー症の予防又は治療に有効であることを示す直接的なデータは何一つ示されておらず、また、AP-1 (Activated Protein-1) 活性化抑制作用についての記述もない。また、国際公開第02/051397号パンフレットにはN-フェニルサリチルアミド誘導体がサイトカイン産生抑制剤として開示されている。

発明の開示

本発明の課題は、アルツハイマー症又はてんかんの予防及び／又は治療のための医薬を提供することにある。本発明者らは、種々のN-アリールサリチルアミド誘導体及びその類縁体であるヒドロキシアリール誘導体について、TNF- α 刺激下でのNF- κ B活性化抑制作用及びTNF- α 刺激下でのAP-1活性化抑制作用をレポーター・アッセイ法にて検討した結果、本発明の化合物にはNF- κ B抑制作用に加えAP-1活性化抑制活性があることを見出した。この知見を基にして、本発明者らは、上記化合物についてアルツハイマー症及びてんかん病態モデル動物での有効性を確認して本発明を完成するに至った。

すなわち、本発明は、

(1) 下記一般式(I)：



(式中、

Aは、水素原子又はアセチル基を表し、

Eは、2, 5-ジ置換若しくは3, 5-ジ置換基フェニル基、又は置換基を有していてもよい単環式若しくは縮合多環式ヘテロアリール基（ただし、該ヘテロア

リール基が、①式（I）中の $-CONH-$ 基に直結する環がベンゼン環である縮合多環式ヘテロアリール基、②無置換のチアゾール-2-イル基、及び③無置換のベンゾチアゾール-2-イル基である場合を除く）を表し、

環Zは、式 $-O-A$ （式中、Aは上記定義と同義である）及び式 $-CONH-E$ （式中、Eは上記定義と同義である）で表される基の他にさらに置換基を有していてもよいアレーン、又は式 $-O-A$ （式中、Aは上記定義と同義である）及び式 $-CONH-E$ （式中、Eは上記定義と同義である）で表される基の他にさらに置換基を有していてもよいヘテロアレーンを表す）で表される化合物及び薬理学的に許容されるその塩、並びにそれらの水和物及びそれらの溶媒和物からなる群から選ばれる物質を有効成分として含み、アルツハイマー症の予防及び／又は治療のための医薬を提供するものである。また、本発明により、上記一般式（I）で表される化合物及び薬理学的に許容されるその塩、並びにそれらの水和物及びそれらの溶媒和物からなる群から選ばれる物質を有効成分として含む、てんかんの予防及び／又は治療のための医薬も提供される。

本発明の好ましい医薬としては、

(2) Aが、水素原子である化合物及び薬理学的に許容されるその塩、並びにそれらの水和物及びそれらの溶媒和物からなる群から選ばれる物質を有効成分として含む上記の医薬、

(3) 環Zが、C₆～C₁₀のアレーン（該アレーンは、式 $-O-A$ （式中、Aは一般式（I）における定義と同義である）及び式 $-CONH-E$ （式中、Eは一般式（I）における定義と同義である）で表される基の他にさらに置換基を有していてもよい）、又は5ないし10員のヘテロアレーン（該ヘテロアレーンは、式 $-O-A$ （式中、Aは一般式（I）における定義と同義である）及び式 $-CONH-E$ （式中、Eは一般式（I）における定義と同義である）で表される基の他にさらに置換基を有していてもよい）である化合物及び薬理学的に許容されるその塩、並びにそれらの水和物及びそれらの溶媒和物からなる群から選ばれる物質を有効成分として含む上記の医薬、

(4) 環Zが、式-O-A（式中、Aは一般式（I）における定義と同義である）及び式-CO NH-E（式中、Eは一般式（I）における定義と同義である）で表される基の他にさらに置換基を有していてもよいベンゼン環、又は式-O-A（式中、Aは一般式（I）における定義と同義である）及び式-CO NH-E（式中、Eは一般式（I）における定義と同義である）で表される基の他にさらに置換基を有していてもよいナフタレン環である化合物及び薬理学的に許容されるその塩、並びにそれらの水和物及びそれらの溶媒和物からなる群から選ばれる物質を有効成分として含む上記の医薬、

(5) 環Zが、式-O-A（式中、Aは一般式（I）における定義と同義である）及び式-CO NH-E（式中、Eは一般式（I）における定義と同義である）で表される基の他にハロゲン原子をさらに有するベンゼン環である化合物及び薬理学的に許容されるその塩、並びにそれらの水和物及びそれらの溶媒和物からなる群から選ばれる物質を有効成分として含む上記の医薬、

(6) 環Zが、式-O-A（式中、Aは一般式（I）における定義と同義である）及び式-CO NH-E（式中、Eは一般式（I）における定義と同義である）で表される基の他にさらに置換基を有していてもよいナフタレン環である化合物及び薬理学的に許容されるその塩、並びにそれらの水和物及びそれらの溶媒和物からなる群から選ばれる物質を有効成分として含む上記の医薬、

(7) Eが、2, 5-ジ置換又は3, 5-ジ置換基フェニル基である化合物及び薬理学的に許容されるその塩、並びにそれらの水和物及びそれらの溶媒和物からなる群から選ばれる物質を有効成分として含む上記の医薬、

(8) Eが、2, 5-ジ置換フェニル基（該置換基のうち少なくとも1個はトリフルオロメチル基である）、又は3, 5-ジ置換フェニル基（該置換基のうち少なくとも1個はトリフルオロメチル基である）である化合物及び薬理学的に許容されるその塩、並びにそれらの水和物及びそれらの溶媒和物からなる群から選ばれる物質を有効成分として含む上記の医薬、

(9) Eが、3, 5-ビス（トリフルオロメチル）フェニル基である化合物及び

薬理学的に許容されるその塩、並びにそれらの水和物及びそれらの溶媒和物からなる群から選ばれる物質を有効成分として含む上記の医薬、

(10) Eが、置換基を有していてもよい単環式若しくは縮合多環式ヘテロアリール基（ただし、該ヘテロアリール基が、①式(I)中の-CO NH-基に直結する環がベンゼン環である縮合多環式ヘテロアリール基、②無置換のチアゾール-2-イル基、及び③無置換のベンゾチアゾール-2-イル基である場合を除く）である化合物及び薬理学的に許容されるその塩、並びにそれらの水和物及びそれらの溶媒和物からなる群から選ばれる物質を有効成分として含む上記の医薬、

(11) Eが、置換基を有していてもよい5員の単環式ヘテロアリール基（ただし、該ヘテロアリール基が、無置換のチアゾール-2-イル基である場合を除く）である化合物及び薬理学的に許容されるその塩、並びにそれらの水和物及びそれらの溶媒和物からなる群から選ばれる物質を有効成分として含む上記の医薬を挙げることができる。

別の観点からは、本発明により、上記の(1)～(11)の医薬の製造のための上記の各物質の使用が提供される。また、本発明により、アルツハイマー症の予防及び／又は治療方法であって、上記の各物質の予防及び／又は治療有効量をヒトを含む哺乳類動物に投与する工程を含む方法、並びにてんかんの予防及び／又は治療方法であって、上記の各物質の予防及び／又は治療有効量をヒトを含む哺乳類動物に投与する工程を含む方法が提供される。

図面の簡単な説明

第1図は、本発明の医薬（化合物番号4）のアルツハイマーモデル動物における記憶形成不全抑制作用を示した図である。

発明を実施するための最良の形態

本発明の理解のために「国際公開第02/49632号パンフレット」の開示を参照することは有用である。上記「国際公開第02/49632号パンフレット」

の開示の全てを参照として本明細書の開示に含める。

本明細書において用いられる用語の意味は以下の通りである。

「ハロゲン原子」としては、特に言及する場合を除き、弗素原子、塩素原子、臭素原子、又は沃素原子のいずれを用いてもよい。

「炭化水素基」としては、例えば、脂肪族炭化水素基、アリール基、アリーレン基、アラルキル基、架橋環式炭化水素基、スピロ環式炭化水素基、及びテルペン系炭化水素等が挙げられる。

「脂肪族炭化水素基」としては、例えば、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、アルキレン基、アルケニレン基、アルキリデン基等の直鎖状又は分枝鎖状の1価若しくは2価の非環式炭化水素基；シクロアルキル基、シクロアルケニル基、シクロアルカンジエニル基、シクロアルキル-アルキル基、シクロアルキレン基、シクロアルケニレン基等の飽和又は不飽和の1価若しくは2価の脂環式炭化水素基等が挙げられる。

「アルキル基」としては、例えば、メチル、エチル、n-ブロピル、イソブロピル、n-ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、n-ペンチル、イソペンチル、2-メチルブチル、1-メチルブチル、ネオペンチル、1,2-ジメチルブロピル、1-エチルブロピル、n-ヘキシリ、4-メチルペンチル、3-メチルペンチル、2-メチルペンチル、1-メチルペンチル、3,3-ジメチルブチル、2,2-ジメチルブチル、1,1-ジメチルブチル、1,2-ジメチルブチル、1,3-ジメチルブチル、2,3-ジメチルブチル、2-エチルブチル、1-エチルブチル、1-エチル-1-メチルブロピル、n-ヘプチル、n-オクチル、n-ノニル、n-デシル、n-ウンデシル、n-ドデシル、n-トリデシル、n-テトラデシル、n-ペンタデシル等のC₁～C₁₅の直鎖状又は分枝鎖状のアルキル基が挙げられる。

「アルケニル基」としては、例えば、ビニル、プロパー-1-エン-1-イル、アリル、イソプロペニル、ブター-1-エン-1-イル、ブター-2-エン-1-イル、ブター-3-エン-1-イル、2-メチルプロパー-2-エン-1-イル、1-メチ

ルプロパー 2-エン-1-イル、ペンター 1-エン-1-イル、ペンター 2-エン-1-イル、ペンター 3-エン-1-イル、ペンター 4-エン-1-イル、3-メチルブター 2-エン-1-イル、3-メチルブター 3-エン-1-イル、ヘキサー 1-エン-1-イル、ヘキサー 2-エン-1-イル、ヘキサー 3-エン-1-イル、ヘキサー 4-エン-1-イル、ヘキサー 5-エン-1-イル、4-メチルペンター 3-エン-1-イル、4-メチルペンター 3-エン-1-イル、ヘプター 1-エン-1-イル、ヘプター 6-エン-1-イル、オクター 1-エン-1-イル、オクター 7-エン-1-イル、ノナー 1-エン-1-イル、ノナー 8-エン-1-イル、デカ-1-エン-1-イル、デカ-9-エン-1-イル、ウンデカ-1-エン-1-イル、ウンデカ-10-エン-1-イル、ドデカ-1-エン-1-イル、ドデカ-11-エン-1-イル、トリデカ-1-エン-1-イル、トリデカ-12-エン-1-イル、テトラデカ-1-エン-1-イル、テトラデカ-13-エン-1-イル、ペンタデカ-1-エン-1-イル、ペンタデカ-14-エン-1-イル等のC₂～C₁₅の直鎖状又は分枝鎖状のアルケニル基が挙げられる。

「アルキニル基」としては、例えば、エチニル、プロパー 1-イン-1-イル、プロパー 2-イン-1-イル、ブター 1-イン-1-イル、ブター 3-イン-1-イル、1-メチルプロパー 2-イン-1-イル、ペンター 1-イン-1-イル、ペンター 4-イン-1-イル、ヘキサー 1-イン-1-イル、ヘキサー 5-イン-1-イル、ヘプター 1-イン-1-イル、ヘプター 6-イン-1-イル、オクター 1-イン-1-イル、オクター 7-イン-1-イル、ノナー 1-イン-1-イル、ノナー 8-イン-1-イル、デカ-1-イン-1-イル、デカ-9-イン-1-イル、ウンデカ-1-イン-1-イル、ウンデカ-10-イン-1-イル、ドデカ-1-イン-1-イル、ドデカ-11-イン-1-イル、トリデカ-1-イン-1-イル、トリデカ-12-イン-1-イル、テトラデカ-1-イン-1-イル、テトラデカ-13-イン-1-イル、ペンタデカ-1-イン-1-イル、ペンタデカ-14-イン-1-イル等のC₂～C₁₅の直鎖状又は分枝鎖状のアル

キニル基が挙げられる。

「アルキレン基」としては、例えば、メチレン、エチレン、エタン-1, 1-ジイル、プロパン-1, 3-ジイル、プロパン-1, 2-ジイル、プロパン-2, 2-ジイル、ブタン-1, 4-ジイル、ペンタン-1, 5-ジイル、ヘキサン-1, 6-ジイル、1, 1, 4, 4-テトラメチルブタン-1, 4-ジイル等のC₁～C₈の直鎖状又は分枝鎖状のアルキレン基が挙げられる。

「アルケニレン基」としては、例えば、エテン-1, 2-ジイル、プロペーン-1, 3-ジイル、ブタ-1-エン-1, 4-ジイル、ブタ-2-エン-1, 4-ジイル、2-メチルプロペーン-1, 3-ジイル、ペンタ-2-エン-1, 5-ジイル、ヘキサ-3-エン-1, 6-ジイル等のC₁～C₆の直鎖状又は分枝鎖状のアルキレン基が挙げられる。

「アルキリデン基」としては、例えば、メチリデン、エチリデン、プロピリデン、イソプロピリデン、ブチリデン、ペンチリデン、ヘキシリデン等のC₁～C₆の直鎖状又は分枝鎖状のアルキリデン基が挙げられる。

「シクロアルキル基」としては、例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル等のC₃～C₈のシクロアルキル基が挙げられる。

なお、上記「シクロアルキル基」は、ベンゼン環、ナフタレン環等と縮環してもよく、例えば、1-インダニル、2-インダニル、1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-1-イル、1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-2-イル等の基が挙げられる。

「シクロアルケニル基」としては、例えば、2-シクロプロペーン-1-イル、2-シクロブテン-1-イル、2-シクロペンテン-1-イル、3-シクロペンテ-1-イル、2-シクロヘキセン-1-イル、3-シクロヘキセン-1-イル、1-シクロブテン-1-イル、1-シクロペンテン-1-イル等のC₃～C₆のシクロアルケニル基が挙げられる。

なお、上記「シクロアルケニル基」は、ベンゼン環、ナフタレン環等と縮環して

いてもよく、例えば、1-インダニル、2-インダニル、1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-1-イル、1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-2-イル、1-インデニル、2-インデニル等の基が挙げられる。

「シクロアルカンジエニル基」としては、例えば、2, 4-シクロペンタンジエニ-1-イル、2, 4-シクロヘキサンジエン-1-イル、2, 5-シクロヘキサンジエン-1-イル等のC₅～C₆のシクロアルカンジエニル基が挙げられる。なお、上記「シクロアルカンジエニル基」は、ベンゼン環、ナフタレン環等と縮環していくてもよく、例えば、1-インデニル、2-インデニル等の基が挙げられる。

「シクロアルキル-アルキル基」としては、「アルキル基」の1つの水素原子が、「シクロアルキル基」で置換された基が挙げられ、例えば、シクロプロピルメチル、1-シクロプロピルエチル、2-シクロプロピルエチル、3-シクロプロピルプロピル、4-シクロプロピルブチル、5-シクロプロピルペンチル、6-シクロプロピルヘキシル、シクロブチルメチル、シクロペンチルメチル、シクロブチルメチル、シクロペンチルメチル、シクロヘキシルメチル、シクロヘキシルプロピル、シクロヘキシルブチル、シクロヘプチルメチル、シクロオクチルメチル、6-シクロオクチルヘキシル等のC₄～C₁₄のシクロアルキル-アルキル基が挙げられる。

「シクロアルキレン基」としては、例えば、シクロプロパン-1, 1-ジイル、シクロプロパン-1, 2-ジイル、シクロブタン-1, 1-ジイル、シクロブタン-1, 2-ジイル、シクロブタン-1, 3-ジイル、シクロペタン-1, 1-ジイル、シクロペタン-1, 2-ジイル、シクロペタン-1, 3-ジイル、シクロヘキサン-1, 1-ジイル、シクロヘキサン-1, 2-ジイル、シクロヘキサン-1, 3-ジイル、シクロヘキサン-1, 4-ジイル、シクロヘプタン-1, 1-ジイル、シクロヘプタン-1, 2-ジイル、シクロオクタン-1, 1-ジイル、シクロオクタン-1, 2-ジイル等のC₃～C₈のシクロアルキレン基が挙げられる。

「シクロアルケニレン基」としては、例えば、2-シクロプロペン-1, 1-ジイル、2-シクロブテン-1, 1-ジイル、2-シクロペンテン-1, 1-ジイル、3-シクロペンテン-1, 1-ジイル、2-シクロヘキセン-1, 1-ジイル、2-シクロヘキセン-1, 2-ジイル、2-シクロヘキセン-1, 4-ジイル、3-シクロヘキセン-1, 1-ジイル、1-シクロブテン-1, 2-ジイル、1-シクロペンテン-1, 2-ジイル、1-シクロヘキセン-1, 2-ジイル等のC₃～C₆のシクロアルケニレン基が挙げられる。

「アリール基」としては、単環式又は縮合多環式芳香族炭化水素基が挙げられ、例えば、フェニル、1-ナフチル、2-ナフチル、アントリル、フェナントリル、アセナフチレニル等のC₆～C₁₄のアリール基が挙げられる。

なお、上記「アリール基」は、上記「C₃～C₈のシクロアルキル基」、「C₃～C₆のシクロアルケニル基」、又は「C₅～C₆のシクロアルカンジエニル基」等と縮環していくてもよく、例えば、4-インダニル、5-インダニル、1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-5-イル、1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-6-イル、3-アセナフテニル、4-アセナフテニル、インデン-4-イル、インデン-5-イル、インデン-6-イル、インデン-7-イル、4-フェナレニル、5-フェナレニル、6-フェナレニル、7-フェナレニル、8-フェナレニル、9-フェナレニル等の基が挙げられる。

「アリーレン基」としては、例えば、1, 2-フェニレン、1, 3-フェニレン、1, 4-フェニレン、ナフタレン-1, 2-ジイル、ナフタレン-1, 3-ジイル、ナフタレン-1, 4-ジイル、ナフタレン-1, 5-ジイル、ナフタレン-1, 6-ジイル、ナフタレン-1, 7-ジイル、ナフタレン-1, 8-ジイル、ナフタレン-2, 3-ジイル、ナフタレン-2, 4-ジイル、ナフタレン-2, 5-ジイル、ナフタレン-2, 6-ジイル、ナフタレン-2, 7-ジイル、ナフタレン-2, 8-ジイル、アントラゼン-1, 4-ジイル等のC₆～C₁₄のアリーレン基が挙げられる。

「アラルキル基」としては、「アルキル基」の1つの水素原子が、「アリール基」

で置換された基が挙げられ、例えば、ベンジル、1-ナフチルメチル、2-ナフチルメチル、アントラセニルメチル、フェナントレニルメチル、アセナフチレンルメチル、ジフェニルメチル、1-フェネチル、2-フェネチル、1-(1-ナフチル)エチル、1-(2-ナフチル)エチル、2-(1-ナフチル)エチル、2-(2-ナフチル)エチル、3-フェニルプロピル、3-(1-ナフチル)プロピル、3-(2-ナフチル)プロピル、4-フェニルブチル、4-(1-ナフチル)ブチル、4-(2-ナフチル)ブチル、5-フェニルペンチル、5-(1-ナフチル)ペンチル、5-(2-ナフチル)ペンチル、6-フェニルヘキシル、6-(1-ナフチル)ヘキシル、6-(2-ナフチル)ヘキシル等のC₇～C₁₆のアラルキル基が挙げられる。

「架橋環式炭化水素基」としては、例えば、ビシクロ[2.1.0]ペンチル、ビシクロ[2.2.1]ヘプチル、ビシクロ[2.2.1]オクチル、アダマンチル等の基が挙げられる。

「スピロ環式炭化水素基」としては、例えば、スピロ[3.4]オクチル、スピロ[4.5]デカ-1,6-ジエニル等の基が挙げられる。

「テルペン系炭化水素」としては、例えば、ゲラニル、ネリル、リナリル、フィチル、メンチル、ボルニル等の基が挙げられる。

「ハロゲン化アルキル基」としては、「アルキル基」の1つの水素原子が「ハロゲン原子」で置換された基が挙げられ、例えば、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、クロロメチル、ジクロロメチル、トリクロロメチル、ブロモメチル、ジブロモメチル、トリブロモメチル、ヨードメチル、ジョードメチル、トリヨードメチル、2,2,2-トリフルオロエチル、ペンタフルオロエチル、3,3,3-トリフルオロプロピル、ヘプタフルオロプロピル、ヘプタフルオロイソプロピル、ノナフルオロブチル、ペーフルオロヘキシル等の1乃至13個のハロゲン原子で置換されたC₁～C₆の直鎖状又は分枝鎖状のハロゲン化アルキル基が挙げられる。

「ヘテロ環基」としては、例えば、環系を構成する原子（環原子）として、酸素

原子、硫黄原子及び窒素原子等から選択されたヘテロ原子1乃至3種を少なくとも1個含む単環式又は縮合多環式ヘテロアリール基、並びに、環系を構成する原子（環原子）として、酸素原子、硫黄原子及び窒素原子等から選択されたヘテロ原子1乃至3種を少なくとも1個含む単環式又は縮合多環式非芳香族ヘテロ環基が挙げられる。

「単環式ヘテロアリール基」としては、例えば、2-フリル、3-フリル、2-チエニル、3-チエニル、1-ピロリル、2-ピロリル、3-ピロリル、2-オキサゾリル、4-オキサゾリル、5-オキサゾリル、3-イソオキサゾリル、4-イソオキサゾリル、5-イソオキサゾリル、2-チアゾリル、4-チアゾリル、5-チアゾリル、3-イソチアゾリル、4-イソチアゾリル、5-イソチアゾリル、1-イミダゾリル、2-イミダゾリル、4-イミダゾリル、5-イミダゾリル、1-ピラゾリル、3-ピラゾリル、4-ピラゾリル、5-ピラゾリル、(1, 2, 3-オキサジアゾール)-4-イル、(1, 2, 3-オキサジアゾール)-5-イル、(1, 2, 4-オキサジアゾール)-3-イル、(1, 2, 4-オキサジアゾール)-5-イル、(1, 2, 5-オキサジアゾール)-3-イル、(1, 2, 5-オキサジアゾール)-4-イル、(1, 3, 4-オキサジアゾール)-2-イル、(1, 3, 4-オキサジアゾール)-5-イル、フラザニル、(1, 2, 3-チアジアゾール)-4-イル、(1, 2, 3-チアジアゾール)-5-イル、(1, 2, 4-チアジアゾール)-3-イル、(1, 2, 4-チアジアゾール)-5-イル、(1, 2, 5-チアジアゾール)-3-イル、(1, 2, 5-チアジアゾール)-4-イル、(1, 3, 4-チアジアゾリル)-2-イル、(1, 3, 4-チアジアゾリル)-5-イル、(1H-1, 2, 3-トリアゾール)-1-イル、(1H-1, 2, 3-トリアゾール)-4-イル、(1H-1, 2, 3-トリアゾール)-5-イル、(2H-1, 2, 3-トリアゾール)-2-イル、(2H-1, 2, 3-トリアゾール)-4-イル、(1H-1, 2, 4-トリアゾール)-1-イル、(1H-1, 2, 4-トリアゾール)-3-イル、(1H-1, 2, 4-トリアゾール)-5-イル、(4H-1, 2, 4-トリアゾール)-3-イル、(4H-1,

2, 4-トリアゾール) -4-イル、(1H-テトラゾール) -1-イル、(1H-テトラゾール) -5-イル、(2H-テトラゾール) -2-イル、(2H-テトラゾール) -5-イル、2-ピリジル、3-ピリジル、4-ピリジル、3-ピリダジニル、4-ピリダジニル、2-ピリミジニル、4-ピリミジニル、5-ピリミジニル、2-ピラジニル、(1, 2, 3-トリアジン) -4-イル、(1, 2, 3-トリアジン) -5-イル、(1, 2, 4-トリアジン) -3-イル、(1, 2, 4-トリアジン) -5-イル、(1, 2, 4-トリアジン) -6-イル、(1, 3, 5-トリアジン) -2-イル、1-アゼビニル、1-アゼビニル、2-アゼビニル、3-アゼビニル、4-アゼビニル、(1, 4-オキサゼピン) -2-イル、(1, 4-オキサゼピン) -3-イル、(1, 4-オキサゼピン) -5-イル、(1, 4-オキサゼピン) -6-イル、(1, 4-オキサゼピン) -7-イル、(1, 4-チアゼピン) -2-イル、(1, 4-チアゼピン) -3-イル、(1, 4-チアゼピン) -5-イル、(1, 4-チアゼピン) -6-イル、(1, 4-チアゼピン) -7-イル等の5乃至7員の単環式ヘテロアリール基が挙げられる。

「縮合多環式ヘテロアリール基」としては、例えば、2-ベンゾフラニル、3-ベンゾフラニル、4-ベンゾフラニル、5-ベンゾフラニル、6-ベンゾフラニル、7-ベンゾフラニル、1-イソベンゾフラニル、4-イソベンゾフラニル、5-イソベンゾフラニル、2-ベンゾ [b] チエニル、3-ベンゾ [b] チエニル、4-ベンゾ [b] チエニル、5-ベンゾ [b] チエニル、6-ベンゾ [b] チエニル、7-ベンゾ [b] チエニル、1-ベンゾ [c] チエニル、4-ベンゾ [c] チエニル、5-ベンゾ [c] チエニル、1-インドリル、1-インドリル、2-インドリル、3-インドリル、4-インドリル、5-インドリル、6-インドリル、7-インドリル、(2H-イソインドール) -1-イル、(2H-イソインドール) -2-イル、(2H-イソインドール) -4-イル、(2H-イソインドール) -5-イル、(1H-インダゾール) -1-イル、(1H-インダゾール) -3-イル、(1H-インダゾール) -4-イル、(1H-インダゾール) -5-イル、(1H-インダゾール) -6-イル、(1H-インダゾール) -7-イル、

(2H-インダゾール) - 1-イル、(2H-インダゾール) - 2-イル、(2H-インダゾール) - 4-イル、(2H-インダゾール) - 5-イル、2-ベンゾオキサゾリル、2-ベンゾオキサゾリル、4-ベンゾオキサゾリル、5-ベンゾオキサゾリル、6-ベンゾオキサゾリル、7-ベンゾオキサゾリル、(1, 2-ベンゾイソオキサゾール) - 3-イル、(1, 2-ベンゾイソオキサゾール) - 4-イル、(1, 2-ベンゾイソオキサゾール) - 5-イル、(1, 2-ベンゾイソオキサゾール) - 6-イル、(1, 2-ベンゾイソオキサゾール) - 7-イル、(2, 1-ベンゾイソオキサゾール) - 3-イル、(2, 1-ベンゾイソオキサゾール) - 4-イル、(2, 1-ベンゾイソオキサゾール) - 5-イル、(2, 1-ベンゾイソオキサゾール) - 6-イル、(2, 1-ベンゾイソオキサゾール) - 7-イル、2-ベンゾチアゾリル、4-ベンゾチアゾリル、5-ベンゾチアゾリル、6-ベンゾチアゾリル、7-ベンゾチアゾリル、(1, 2-ベンゾイソチアゾール) - 3-イル、(1, 2-ベンゾイソチアゾール) - 4-イル、(1, 2-ベンゾイソチアゾール) - 5-イル、(1, 2-ベンゾイソチアゾール) - 6-イル、(1, 2-ベンゾイソチアゾール) - 7-イル、(2, 1-ベンゾイソチアゾール) - 3-イル、(2, 1-ベンゾイソチアゾール) - 4-イル、(2, 1-ベンゾイソチアゾール) - 5-イル、(2, 1-ベンゾイソチアゾール) - 6-イル、(2, 1-ベンゾイソチアゾール) - 7-イル、(1, 2, 3-ベンゾオキサジアゾール) - 4-イル、(1, 2, 3-ベンゾオキサジアゾール) - 5-イル、(1, 2, 3-ベンゾオキサジアゾール) - 6-イル、(1, 2, 3-ベンゾオキサジアゾール) - 7-イル、(2, 1, 3-ベンゾオキサジアゾール) - 4-イル、(2, 1, 3-ベンゾチアジアゾール) - 5-イル、(1, 2, 3-ベンゾチアジアゾール) - 6-イル、(1, 2, 3-ベンゾチアジアゾール) - 7-イル、(2, 1, 3-ベンゾチアジアゾール) - 4-イル、(2, 1, 3-ベンゾチアジアゾール) - 5-イル、(1H-ベンゾトリアゾール) - 1-イル、(1H-ベンゾトリアゾール) - 4-イル、(1H-ベンゾトリアゾール) - 5-イル、

(1H-ベンゾトリアゾール) - 6-イル、(1H-ベンゾトリアゾール) - 7-イル、(2H-ベンゾトリアゾール) - 2-イル、(2H-ベンゾトリアゾール) - 4-イル、(2H-ベンゾトリアゾール) - 5-イル、2-キノリル、3-キノリル、4-キノリル、5-キノリル、6-キノリル、7-キノリル、8-キノリル、1-イソキノリル、3-イソキノリル、4-イソキノリル、5-イソキノリル、6-イソキノリル、7-イソキノリル、8-イソキノリル、3-シンノリニル、4-シンノリニル、5-シンノリニル、6-シンノリニル、7-シンノリニル、8-シンノリニル、2-キナゾリニル、4-キナゾリニル、5-キナゾリニル、6-キナゾリニル、7-キナゾリニル、8-キナゾリニル、2-キノキサリニル、5-キノキサリニル、6-キノキサリニル、1-フタラジニル、5-フタラジニル、6-フタラジニル、2-ナフチリジニル、3-ナフチリジニル、4-ナフチリジニル、2-ブリニル、6-ブリニル、7-ブリニル、8-ブリニル、2-ブテリジニル、4-ブテリジニル、6-ブテリジニル、7-ブテリジニル、1-カルバゾリル、2-カルバゾリル、3-カルバゾリル、4-カルバゾリル、9-カルバゾリル、2-(α -カルボリニル)、3-(α -カルボリニル)、4-(α -カルボリニル)、5-(α -カルボリニル)、6-(α -カルボリニル)、7-(α -カルボリニル)、8-(α -カルボリニル)、9-(α -カルボリニル)、1-(β -カルボニリル)、3-(β -カルボニリル)、4-(β -カルボニリル)、5-(β -カルボニリル)、6-(β -カルボニリル)、7-(β -カルボニリル)、8-(β -カルボニリル)、9-(β -カルボニリル)、1-(γ -カルボリニル)、2-(γ -カルボリニル)、4-(γ -カルボリニル)、5-(γ -カルボリニル)、6-(γ -カルボリニル)、7-(γ -カルボリニル)、8-(γ -カルボリニル)、9-(γ -カルボリニル)、1-アクリジニル、2-アクリジニル、3-アクリジニル、4-アクリジニル、9-アクリジニル、1-フェノキサジニル、2-フェノキサジニル、3-フェノキサジニル、4-フェノキサジニル、10-フェノキサジニル、1-フェノチアジニル、2-フェノチアジニル、3-フェノチアジニル、4-フェノチアジニル、10-フェノチアジニル、1-フェナジニル、2-

フェナジニル、1-フェナントリジニル、2-フェナントリジニル、3-フェナントリジニル、4-フェナントリジニル、6-フェナントリジニル、7-フェナントリジニル、8-フェナントリジニル、9-フェナントリジニル、10-フェナントリジニル、2-フェナントロリニル、3-フェナントロリニル、4-フェナントロリニル、5-フェナントロリニル、6-フェナントロリニル、7-フェナントロリニル、8-フェナントロリニル、9-フェナントロリニル、10-フェナントロリニル、1-チアントレニル、2-チアントレニル、1-インドリジニル、2-インドリジニル、3-インドリジニル、5-インドリジニル、6-インドリジニル、7-インドリジニル、8-インドリジニル、1-フェノキサチニル、2-フェノキサチニル、3-フェノキサチニル、4-フェノキサチニル、チエノ[2, 3-b]フリル、ピロロ[1, 2-b]ピリダジニル、ピラゾロ[1, 5-a]ピリジル、イミダゾ[1, 2-a]ピリジル、イミダゾ[1, 5-a]ピリジル、イミダゾ[1, 2-b]ピリダジニル、イミダゾ[1, 2-a]ピリミジニル、1, 2, 4-トリアゾロ[4, 3-a]ピリジル、1, 2, 4-トリアゾロ[4, 3-a]ピリダジニル等の8乃至14員の縮合多環式ヘテロアリール基が挙げられる。

「単環式非芳香族ヘテロ環基」としては、例えば、1-アジリジニル、1-アゼチジニル、1-ピロリジニル、2-ピロリジニル、3-ピロリジニル、2-テトラヒドロフリル、3-テトラヒドロフリル、チオラニル、1-イミダゾリジニル、2-イミダゾリジニル、4-イミダゾリジニル、1-ピラゾリジニル、3-ピラゾリジニル、4-ピラゾリジニル、1-(2-ピロリニル)、1-(2-イミダゾリニル)、2-(2-イミダゾリニル)、1-(2-ピラゾリニル)、3-(2-ピラゾリニル)、ピペリジノ、2-ピペリジニル、3-ピペリジニル、4-ピペリジニル、1-ホモピペリジニル、2-テトラヒドロピラニル、モルホリノ、(チオモルホリン)-4-イル、1-ピペラジニル、1-ホモピペラジニル等の3乃至7員の飽和若しくは不飽和の単環式非芳香族ヘテロ環基が挙げられる。

「縮合多環式非芳香族ヘテロ環基」としては、例えば、2-キヌクリジニル、2

ークロマニル、3ークロマニル、4ークロマニル、5ークロマニル、6ークロマニル、7ークロマニル、8ークロマニル、1ーイソクロマニル、3ーイソクロマニル、4ーイソクロマニル、5ーイソクロマニル、6ーイソクロマニル、7ーイソクロマニル、8ーイソクロマニル、2ーチオクロマニル、3ーチオクロマニル、4ーチオクロマニル、5ーチオクロマニル、6ーチオクロマニル、7ーチオクロマニル、8ーチオクロマニル、1ーイソチオクロマニル、3ーイソチオクロマニル、4ーイソチオクロマニル、5ーイソチオクロマニル、6ーイソチオクロマニル、7ーイソチオクロマニル、8ーイソチオクロマニル、1ーインドリニル、2ーインドリニル、3ーインドリニル、4ーインドリニル、5ーインドリニル、6ーインドリニル、7ーインドリニル、1ーイソインドリニル、2ーイソインドリニル、4ーイソインドリニル、5ーイソインドリニル、2ー(4Hークロメニル)、3ー(4Hークロメニル)、4ー(4Hークロメニル)、5ー(4Hークロメニル)、6ー(4Hークロメニル)、7ー(4Hークロメニル)、8ー(4Hークロメニル)、1ーイソクロメニル、3ーイソクロメニル、4ーイソクロメニル、5ーイソクロメニル、6ーイソクロメニル、7ーイソクロメニル、8ーイソクロメニル、1ー(1Hーピロリジニル)、2ー(1Hーピロリジニル)、3ー(1Hーピロリジニル)、5ー(1Hーピロリジニル)、6ー(1Hーピロリジニル)、7ー(1Hーピロリジニル) 等の8乃至10員の飽和若しくは不飽和の縮合多環式非芳香族ヘテロ環基が挙げられる。

上記「ヘテロ環基」の中で、環系を構成する原子（環原子）として、結合手を有する窒素原子の他に、酸素原子、硫黄原子及び窒素原子等から選択されたヘテロ原子1乃至3種を有していてもよい単環式又は縮合多環式ヘテロアリール基、並びに、環系を構成する原子（環原子）として、結合手を有する窒素原子の他に、酸素原子、硫黄原子及び窒素原子等から選択されたヘテロ原子1乃至3種を有していてもよい単環式又は縮合多環式非芳香族ヘテロ環基を「環状アミノ基」と称し、例えば、1ーピロリジニル、1ーイミダゾリジニル、1ーピラゾリジニル、1ーオキサゾリジニル、1ーチアゾリジニル、ピペリジノ、モルホリノ、1ーピ

ペラジニル、チオモルホリン-4-イル、1-ホモピペリジニル、1-ホモピペラジニル、2-ピロリン-1-イル、2-イミダゾリン-1-イル、2-ピラゾリン-1-イル、1-インドリニル、2-イソインドリニル、1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-1-イル、1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-2-イル、1-ピロリル、1-イミダゾリル、1-ピラゾリル、1-インドリル、1-インダゾリル、2-イソインドリル等の基が挙げられる。

上記「シクロアルキル基」、「シクロアルケニル基」、「シクロアルカンジエニル基」、「アリール基」、「シクロアルキレン基」、「シクロアルケニレン基」、「アリーレン基」、「架橋環式炭化水素基」、「スピロ環式炭化水素基」、及び「ヘテロ環基」を総称して「環式基」と称する。また、該「環式基」の中で、特に「アリール基」、「アリーレン基」、「単環式ヘテロアリール基」、及び「縮合多環式ヘテロアリール基」を総称して「芳香環式基」と称する。

「炭化水素-オキシ基」としては、「ヒドロキシ基」の水素原子が「炭化水素基」で置換された基が挙げられ、「炭化水素」としては、上記「炭化水素基」と同様の基が挙げられる。「炭化水素-オキシ基」としては、例えば、アルコキシ基(アルキル-オキシ基)、アルケニル-オキシ基、アルキニル-オキシ基、シクロアルキル-オキシ基、シクロアルキル-アルキル-オキシ基等の脂肪族炭化水素-オキシ基；アリール-オキシ基；アラルキル-オキシ基；アルキレン-ジオキシ基等が挙げられる。

「アルコキシ基(アルキル-オキシ基)」としては、例えば、メトキシ、エトキシ、n-プロポキシ、イソプロポキシ、n-ブトキシ、イソブトキシ、sec-ブトキシ、tert-ブトキシ、n-ペンチルオキシ、イソペンチルオキシ、2-メチルブトキシ、1-メチルブトキシ、ネオペンチルオキシ、1, 2-ジメチルプロポキシ、1-エチルプロポキシ、n-ヘキシリオキシ、4-メチルペンチルオキシ、3-メチルペンチルオキシ、2-メチルペンチルオキシ、1-メチルペンチルオキシ、3, 3-ジメチルブトキシ、2, 2-ジメチルブトキシ、1, 1-ジメチルブトキシ、1, 2-ジメチルブトキシ、1, 3-ジメチルブトキシ、2,

3-ジメチルブトキシ、2-エチルブトキシ、1-エチルブトキシ、1-エチル-1-メチルプロポキシ、n-ヘプチルオキシ、n-オクチルオキシ、n-ノニルオキシ、n-デシルオキシ、n-ウンデシルオキシ、n-ドデシルオキシ、n-トリデシルオキシ、n-テトラデシルオキシ、n-ペンタデシルオキシ等のC₁～C₁₅の直鎖状又は分枝鎖状のアルコキシ基が挙げられる。

「アルケニルーオキシ基」としては、例えば、ビニルオキシ、(プロパー1-エン-1-イル)オキシ、アリルオキシ、イソプロペニルオキシ、(ブター1-エン-1-イル)オキシ、(ブター2-エン-1-イル)オキシ、(ブター3-エン-1-イル)オキシ、(2-メチルプロパー2-エン-1-イル)オキシ、(1-メチルプロパー2-エン-1-イル)オキシ、(ペンタ-1-エン-1-イル)オキシ、(ペンタ-2-エン-1-イル)オキシ、(ペンタ-3-エン-1-イル)オキシ、(ペンタ-4-エン-1-イル)オキシ、(3-メチルブター2-エン-1-イル)オキシ、(3-メチルブター3-エン-1-イル)オキシ、(ヘキサー1-エン-1-イル)オキシ、(ヘキサー2-エン-1-イル)オキシ、(ヘキサー3-エン-1-イル)オキシ、(ヘキサー4-エン-1-イル)オキシ、(ヘキサー5-エン-1-イル)オキシ、(4-メチルペンタ-3-エン-1-イル)オキシ、(ヘプター1-エン-1-イル)オキシ、(ヘプター6-エン-1-イル)オキシ、(オクター1-エン-1-イル)オキシ、(オクター7-エン-1-イル)オキシ、(ノナー1-エン-1-イル)オキシ、(ノナー8-エン-1-イル)オキシ、(デカ-1-エン-1-イル)オキシ、(デカ-9-エン-1-イル)オキシ、(ウンデカ-1-エン-1-イル)オキシ、(ウンデカ-10-エン-1-イル)オキシ、(ドデカ-1-エン-1-イル)オキシ、(ドデカ-11-エン-1-イル)オキシ、(トリデカ-1-エン-1-イル)オキシ、(トリデカ-12-エン-1-イル)オキシ、(テトラデカ-1-エン-1-イル)オキシ、(テトラデカ-13-エン-1-イル)オキシ、(ペンタデカ-14-エン-1-イル)オキシ等のC₂～C₁₅の直鎖状又は分枝鎖状のアルケニルーオキシ基が挙げ

られる。

「アルキニルーオキシ基」としては、例えば、エチニルオキシ、(プロパー 1-イソ-1-イル) オキシ、(プロパー 2-イン-1-イル) オキシ、(ブタ-1-イソ-1-イル) オキシ、(ブタ-3-イン-1-イル) オキシ、(1-メチルプロパー 2-イン-1-イル) オキシ、(ペンタ-1-イン-1-イル) オキシ、(ペンタ-4-イン-1-イル) オキシ、(ヘキサ-1-イン-1-イル) オキシ、(ヘキサ-5-イン-1-イル) オキシ、(ヘプタ-1-イン-1-イル) オキシ、(ヘプタ-6-イン-1-イル) オキシ、(オクタ-1-イン-1-イル) オキシ、(オクタ-7-イン-1-イル) オキシ、(ノナ-1-イン-1-イル) オキシ、(ノナ-8-イン-1-イル) オキシ、(デカ-1-イン-1-イル) オキシ、(デカ-9-イン-1-イル) オキシ、(ウンデカ-1-イン-1-イル) オキシ、(ドデカ-1-イン-1-イル) オキシ、(トリデカ-1-イン-1-イル) オキシ、(トリデカ-1-2-イン-1-イル) オキシ、(テトラデカ-1-イン-1-イル) オキシ、(テトラデカ-1-3-イン-1-イル) オキシ、(ペンタデカ-1-イン-1-イル) オキシ、(ペンタデカ-1-4-イン-1-イル) オキシ等の C₂～C₁₅ の直鎖状又は分枝鎖状のアルキニルーオキシ基が挙げられる。

「シクロアルキルーオキシ基」としては、例えば、シクロプロポキシ、シクロプロトキシ、シクロペンチルオキシ、シクロヘキシリオキシ、シクロヘプチルオキシ、シクロオクチルオキシ等の C₃～C₈ のシクロアルキルーオキシ基が挙げられる。

「シクロアルキルーアルキルーオキシ基」としては、例えば、シクロプロピルメトキシ、1-シクロプロピルエトキシ、2-シクロプロピルエトキシ、3-シクロプロピルプロポキシ、4-シクロプロピルブトキシ、5-シクロプロピルペンチルオキシ、6-シクロプロピルヘキシリオキシ、シクロブチルメトキシ、シクロペンチルメトキシ、シクロブチルメトキシ、シクロペンチルメトキシ、シクロヘキシリメトキシ、2-シクロヘキシリエトキシ、3-シクロヘキシリプロポキシ、4-シクロヘキシリブトキシ、シクロヘプチルメトキシ、シクロオクチルメ

トキシ、6-シクロオクチルヘキシリオキシ等のC₄～C₁₄のシクロアルキル-アルキル-オキシ基が挙げられる。

「アリール-オキシ基」としては、例えば、フェノキシ、1-ナフチルオキシ、2-ナフチルオキシ、アントリルオキシ、フェナントリルオキシ、アセナフチレニルオキシ等のC₆～C₁₄のアリール-オキシ基が挙げられる。

「アラルキル-オキシ基」としては、例えば、ベンジルオキシ、1-ナフチルメトキシ、2-ナフチルメトキシ、アントラセニルメトキシ、フェナントレニルメトキシ、アセナフチレニルメトキシ、ジフェニルメトキシ、1-フェネチルオキシ、2-フェネチルオキシ、1-(1-ナフチル)エトキシ、1-(2-ナフチル)エトキシ、2-(1-ナフチル)エトキシ、2-(2-ナフチル)エトキシ、3-フェニルプロポキシ、3-(1-ナフチル)プロポキシ、3-(2-ナフチル)プロポキシ、4-フェニルブトキシ、4-(1-ナフチル)ブトキシ、4-(2-ナフチル)ブトキシ、5-フェニルペンチルオキシ、5-(1-ナフチル)ペンチルオキシ、5-(2-ナフチル)ペンチルオキシ、6-フェニルヘキシリオキシ、6-(1-ナフチル)ヘキシリオキシ、6-(2-ナフチル)ヘキシリオキシ等のC₇～C₁₆のアラルキル-オキシ基が挙げられる。

「アルキレンジオキシ基」としては、例えば、メチレンジオキシ、エチレンジオキシ、1-メチルメチレンジオキシ、1,1-ジメチルメチレンジオキシ等の基が挙げられる。

「ハロゲン化アルコキシ基(ハロゲン化アルキル-オキシ基)」としては、「ヒドロキシ基」の水素原子が「ハロゲン化アルキル基」で置換された基が挙げられ、例えば、フルオロメトキシ、ジフルオロメトキシ、クロロメトキシ、プロモメトキシ、ヨードメトキシ、トリフルオロメトキシ、トリクロロメトキシ、2,2,2-トリフルオロエトキシ、ペンタフルオロエトキシ、3,3,3-トリフルオロブロキシ、ヘプタフルオロブロキシ、ヘプタフルオロイソブロキシ、ノナフルオロブロキシ、ペーフルオロヘキシリオキシ等の1乃至13個のハロゲン原子で置換されたC₁～C₆の直鎖状又は分枝鎖状のハロゲン化アルコキシ基が挙げ

られる。

「ヘテロ環ーオキシ基」としては、「ヒドロキシ基」の水素原子が、「ヘテロ環基」で置換された基が挙げられ、「ヘテロ環」としては、上記「ヘテロ環基」と同様の基が挙げられる。「ヘテロ環ーオキシ基」としては、例えば、単環式ヘテロアリールーオキシ基、縮合多環式ヘテロアリールーオキシ基、単環式非芳香族ヘテロ環ーオキシ基、縮合多環式非芳香族ヘテロ環ーオキシ基等が挙げられる。

「単環式ヘテロアリールーオキシ基」としては、例えば、3-チエニルオキシ、(イソキサゾール-3-イル) オキシ、(チアゾール-4-イル) オキシ、2-ピリジルオキシ、3-ピリジルオキシ、4-ピリジルオキシ、(ピリミジン-4-イル) オキシ等の基が挙げられる。

「縮合多環式ヘテロアリールーオキシ基」としては、5-インドリルオキシ、(ベンズイミダゾール-2-イル) オキシ、2-キノリルオキシ、3-キノリルオキシ、4-キノリルオキシ等の基が挙げられる。

「単環式非芳香族ヘテロ環ーオキシ基」としては、例えば、3-ピロリジニルオキシ、4-ピペリジニルオキシ等の基が挙げられる。

「縮合多環式非芳香族ヘテロ環ーオキシ基」としては、例えば、3-インドリニルオキシ、4-クロマニルオキシ等の基が挙げられる。

「炭化水素ースルファニル基」としては、「スルファニル基」の水素原子が、「炭化水素基」で置換された基が挙げられ、「炭化水素」としては、上記「炭化水素基」と同様の基が挙げられる。「炭化水素ースルファニル基」としては、例えば、アルキルースルファニル基、アルケニルースルファニル基、アルキニルースルファニル基、シクロアルキルースルファニル基、シクロアルキルーアルキルースルファニル基等の脂肪族炭化水素ースルファニル基；アリールースルファニル基、アラルキルースルファニル基等が挙げられる。

「アルキルースルファニル基」としては、例えば、メチルスルファニル、エチルスルファニル、n-プロピルスルファニル、イソプロピルスルファニル、n-ブチルスルファニル、イソブチルスルファニル、sec-ブチルスルファニル、t

e r t-ブチルスルファニル、n-ペンチルスルファニル、イソペンチルスルファニル、(2-メチルブチル)スルファニル、(1-メチルブチル)スルファニル、ネオペンチルスルファニル、(1, 2-ジメチルプロピル)スルファニル、(1-エチルプロピル)スルファニル、n-ヘキシルスルファニル、(4-メチルペンチル)スルファニル、(3-メチルペンチル)スルファニル、(2-メチルペンチル)スルファニル、(1-メチルペンチル)スルファニル、(3, 3-ジメチルブチル)スルファニル、(2, 2-ジメチルブチル)スルファニル、(1, 1-ジメチルブチル)スルファニル、(1, 2-ジメチルブチル)スルファニル、(1, 3-ジメチルブチル)スルファニル、(2, 3-ジメチルブチル)スルファニル、(2-エチルブチル)スルファニル、(1-エチルブチル)スルファニル、(1-エチル-1-メチルプロピル)スルファニル、n-ヘプチルスルファニル、n-オクチルスルファニル、n-ノニルスルファニル、n-デシルスルファニル、n-ウンデシルスルファニル、n-ドデシルスルファニル、n-トリデシルスルファニル、n-テトラデシルスルファニル、n-ペンタデシルスルファニル等のC₁～C₁₅の直鎖状又は分枝鎖状のアルキルスルファニル基が挙げられる。

「アルケニルスルファニル基」としては、例えば、ビニルスルファニル、(プロパー-1-エン-1-イル)スルファニル、アリルスルファニル、イソプロペニルスルファニル、(ブタ-1-エン-1-イル)スルファニル、(ブタ-2-エン-1-イル)スルファニル、(ブタ-3-エン-1-イル)スルファニル、(2-メチルプロパー-2-エン-1-イル)スルファニル、(1-メチルプロパー-2-エン-1-イル)スルファニル、(ベンタ-1-エン-1-イル)スルファニル、(ベンタ-2-エン-1-イル)スルファニル、(ベンタ-3-エン-1-イル)スルファニル、(ベンタ-4-エン-1-イル)スルファニル、(3-メチルブタ-2-エン-1-イル)スルファニル、(3-メチルブタ-3-エン-1-イル)スルファニル、(ヘキサー-1-エン-1-イル)スルファニル、(ヘキサー-2-エン-1-イル)スルファニル、(ヘキサー-3-エン-1-イル)スルファニル、(ヘキサー-4-エン-1-イル)スルファニル、(ヘキサー-5-エン-1-イル)スルフ

アニル、(4-メチルペンタ-3-エン-1-イル)スルファニル、(4-メチルペンタ-3-エン-1-イル)スルファニル、(ヘpta-1-エン-1-イル)スルファニル、(ヘpta-6-エン-1-イル)スルファニル、(オクタ-1-エン-1-イル)スルファニル、(オクタ-7-エン-1-イル)スルファニル、(ノナ-1-エン-1-イル)スルファニル、(ノナ-8-エン-1-イル)スルファニル、(デカ-1-エン-1-イル)スルファニル、(デカ-9-エン-1-イル)スルファニル、(ウンデカ-1-エン-1-イル)スルファニル、(ウンデカ-10-エン-1-イル)スルファニル、(ドデカ-1-エン-1-イル)スルファニル、(ドデカ-11-エン-1-イル)スルファニル、(トリデカ-1-エン-1-イル)スルファニル、(トリデカ-12-エン-1-イル)スルファニル、(テトラデカ-1-エン-1-イル)スルファニル、(テトラデカ-13-エン-1-イル)スルファニル、(ペンタデカ-1-エン-1-イル)スルファニル、(ペンタデカ-14-エン-1-イル)スルファニル等のC₂～C₁₅の直鎖状又は分枝鎖状のアルケニルスルファニル基が挙げられる。

「アルキニルスルファニル基」としては、例えば、エチニルスルファニル、(プロパー-1-イン-1-イル)スルファニル、(プロパー-2-イン-1-イル)スルファニル、(ブタ-1-イン-1-イル)スルファニル、(ブタ-3-イン-1-イル)スルファニル、(1-メチルプロパー-2-イン-1-イル)スルファニル、(ペンタ-1-イン-1-イル)スルファニル、(ペンタ-4-イン-1-イル)スルファニル、スルファニル、(ヘキサ-1-イン-1-イル)スルファニル、(ヘキサ-5-イン-1-イル)スルファニル、(ヘpta-1-イン-1-イル、(ヘpta-6-イン-1-イル)スルファニル、(オクタ-1-イン-1-イル)スルファニル、(オクタ-7-イン-1-イル)スルファニル、(ノナ-1-イン-1-イル)スルファニル、(ノナ-8-イン-1-イル)スルファニル、(デカ-1-イン-1-イル)スルファニル、(デカ-9-イン-1-イル)スルファニル、(ウンデカ-1-イン-1-イル)スルファニル、(ウンデカ-10-イン-1-イル)スルファニル、(ドデカ-1-イン-1-イル)スルファニル、(ドデカ-11-イン-1-イル)

ーイル) スルファニル、(トリデカ-1-イン-1-イル) スルファニル、(トリデカ-1,2-イン-1-イル) スルファニル、(テトラデカ-1-イン-1-イル) スルファニル、(テトラデカ-1,3-イン-1-イル) スルファニル、(ペントデカ-1-イン-1-イル) スルファニル、(ペントデカ-1,4-イン-1-イル) スルファニル等のC₂～C₁₅の直鎖状又は分枝鎖状のアルキニルスルファニル基が挙げられる。

「シクロアルキルスルファニル基」としては、例えば、シクロプロピルスルファニル、シクロブチルスルファニル、シクロペンチルスルファニル、シクロヘキシルスルファニル、シクロヘプチルスルファニル、シクロオクチルスルファニル等のC₃～C₈のシクロアルキルスルファニル基が挙げられる。

「シクロアルキル-アルキルスルファニル基」としては、例えば、(シクロプロピルメチル) スルファニル、(1-シクロプロピルエチル) スルファニル、(2-シクロプロピルエチル) スルファニル、(3-シクロプロピルプロピル) スルファニル、(4-シクロプロピルブチル) スルファニル、(5-シクロプロピルペンチル) スルファニル、(6-シクロプロピルヘキシル) スルファニル、(シクロブチルメチル) スルファニル、(シクロペンチルメチル) スルファニル、(シクロブチルメチル) スルファニル、(シクロペンチルメチル) スルファニル、(シクロヘキシルメチル) スルファニル、(2-シクロヘキシルエチル) スルファニル、(3-シクロヘキシルプロピル) スルファニル、(4-シクロヘキシルブチル) スルファニル、(シクロヘプチルメチル) スルファニル、(シクロオクチルメチル) スルファニル、(6-シクロオクチルヘキシル) スルファニル等のC₄～C₁₄のシクロアルキル-アルキルスルファニル基が挙げられる。

「アリールスルファニル基」としては、例えば、フェニルスルファニル、1-ナフチルスルファニル、2-ナフチルスルファニル、アントリルスルファニル、フェナントリルスルファニル、アセナフチレニルスルファニル等のC₆～C₁₄のアリールスルファニル基が挙げられる。

「アラルキルスルファニル基」としては、例えば、ベンジルスルファニル、(1-

－ナフチルメチル) スルファニル、(2－ナフチルメチル) スルファニル、(アントラセニルメチル) スルファニル、(フェナントレニルメチル) スルファニル、(アセナフチレニルメチル) スルファニル、(ジフェニルメチル) スルファニル、(1－フェネチル) スルファニル、(2－フェネチル) スルファニル、(1－(1－ナフチル) エチル) スルファニル、(1－(2－ナフチル) エチル) スルファニル、(2－(1－ナフチル) エチル) スルファニル、(2－(2－ナフチル) エチル) スルファニル、(3－フェニルプロピル) スルファニル、(3－(1－ナフチル) プロピル) スルファニル、(3－(2－ナフチル) プロピル) スルファニル、(4－フェニルブチル) スルファニル、(4－(1－ナフチル) ブチル) スルファニル、(4－(2－ナフチル) ブチル) スルファニル、(5－フェニルペンチル) スルファニル、(5－(1－ナフチル) ペンチル) スルファニル、(5－(2－ナフチル) ペンチル) スルファニル、(6－フェニルヘキシル) スルファニル、(6－(1－ナフチル) ヘキシル) スルファニル、(6－(2－ナフチル) ヘキシル) スルファニル等のC₇～C₁₆のアラルキルスルファニル基が挙げられる。

「ハロゲン化アルキルスルファニル基」としては、「スルファニル基」の水素原子が「ハロゲン化アルキル基」で置換された基が挙げられ、例えば、(フルオロメチル) スルファニル、(クロロメチル) スルファニル、(ブロモメチル) スルファニル、(ヨードメチル) スルファニル、(ジフルオロメチル) スルファニル、(トリフルオロメチル) スルファニル、(トリクロロメチル) スルファニル、(2, 2, 2－トリフルオロエチル) スルファニル、(ペンタフルオロエチル) スルファニル、(3, 3, 3－トリフルオロプロピル) スルファニル、(ヘプタフルオロプロピル) スルファニル、(ヘプタフルオロイソプロピル) スルファニル、(ノナフルオロブチル) スルファニル、(ペーフルオロヘキシル) スルファニル等の1乃至13個のハロゲン原子で置換されたC₁～C₆の直鎖状又は分枝鎖状のハロゲン化アルキルスルファニル基が挙げられる。

「ヘテロ環スルファニル基」としては、「スルファニル基」の水素原子が、「ヘテロ環基」で置換された基が挙げられ、「ヘテロ環」としては、上記「ヘテロ環基」

と同様の基が挙げられる。「ヘテロ環ースルファニル基」としては、例えば、単環式ヘテロアリールースルファニル基、縮合多環式ヘテロアリールースルファニル基、単環式非芳香族ヘテロ環ースルファニル基、縮合多環式非芳香族ヘテロ環ースルファニル基等が挙げられる。

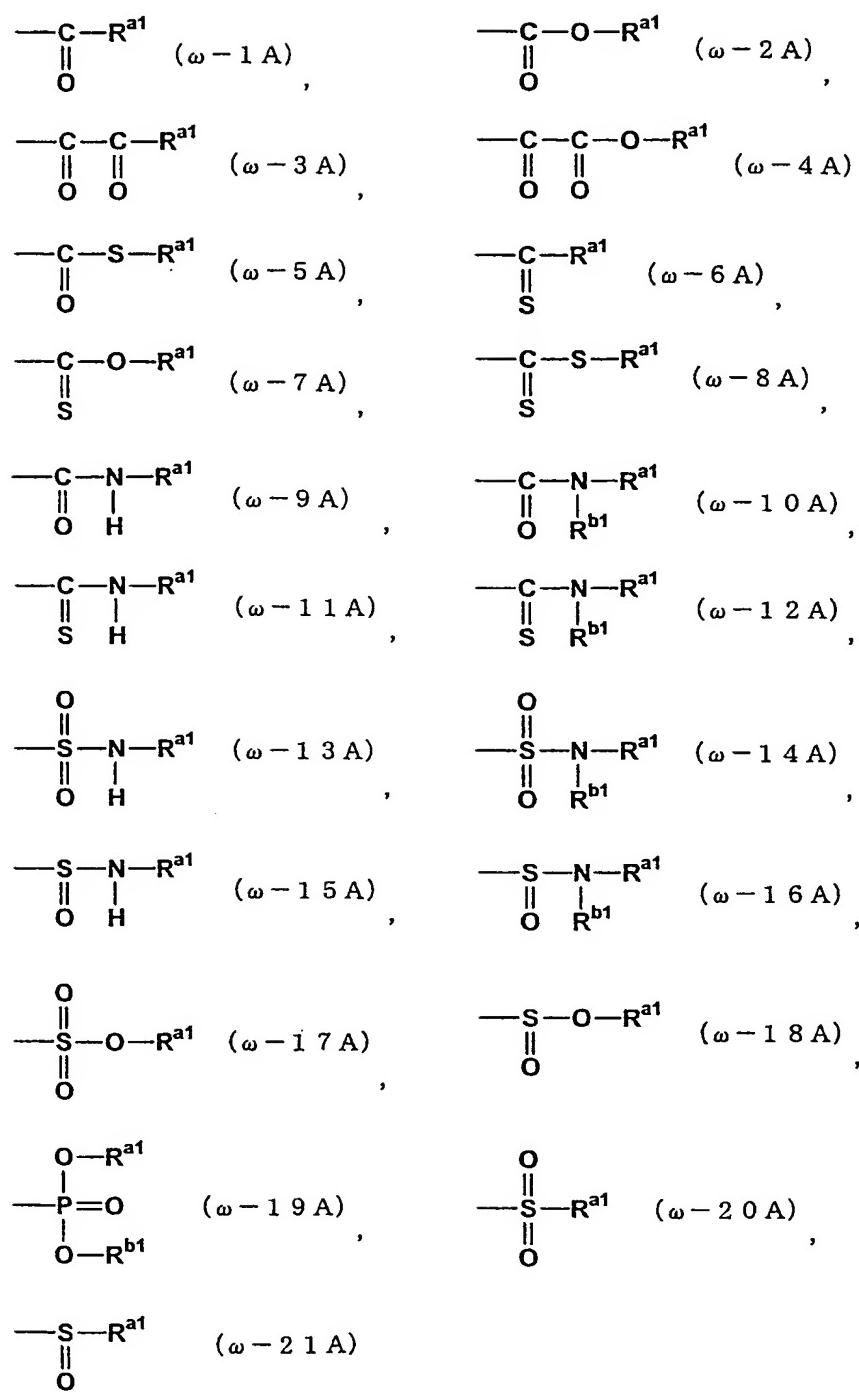
「単環式ヘテロアリールースルファニル基」としては、例えば、(イミダゾール-2-イル)スルファニル、(1, 2, 4-トリアゾール-2-イル)スルファニル、(ピリジン-2-イル)スルファニル、(ピリジン-4-イル)スルファニル、(ピリミジン-2-イル)スルファニル等の基が挙げられる。

「縮合多環式ヘテロアリールースルファニル基」としては、(ベンズイミダゾール-2-イル)スルファニル、(キノリン-2-イル)スルファニル、(キノリン-4-イル)スルファニル等の基が挙げられる。

「単環式非芳香族ヘテロ環ースルファニル基」としては、例えば、(3-ピロリジニル)スルファニル、(4-ピペリジニル)スルファニル等の基が挙げられる。

「縮合多環式非芳香族ヘテロ環ースルファニル基」としては、例えば、(3-インドリニル)スルファニル、(4-クロマニル)スルファニル等の基が挙げられる。

「アシル基」としては、例えば、ホルミル基、グリオキシロイル基、チオホルミル基、カルバモイル基、チオカルバモイル基、スルファモイル基、スルフィナモイル基、カルボキシ基、スルホ基、ホスホノ基、及び下記式：



(式中、 R^{a1} 及び R^{b1} は、同一又は異なって、炭化水素基又はヘテロ環基を表すか、あるいは R^{a1} 及び R^{b1} が一緒にになって、それらが結合している窒素原子と共に環状アミノ基を表す)で表される基が挙げられる。

上記「アシリル基」の定義において、

式(ω-1A)で表される基の中で、R^{a1}が炭化水素基である基を「炭化水素一カルボニル基」(具体例:アセチル、プロピオニル、ブチリル、イソブチリル、バレリル、イソバレリル、ピバロイル、ラウロイル、ミリストイル、パルミトイyl、アクリロイル、プロピオロイル、メタクリロイル、クロトノイル、イソクロトノイル、シクロヘキシルカルボニル、シクロヘキシルメチルカルボニル、ベンゾイル、1-ナフトイル、2-ナフトイル、フェニルアセチル等の基)、R^{a1}がヘテロ環基である基を「ヘテロ環一カルボニル基」(具体例:2-テノイル、3-フロイル、ニコチノイル、イソニコチノイル等の基)と称する。

式(ω-2A)で表される基の中で、R^{a1}が炭化水素基である基を「炭化水素一オキシカルボニル基」(具体例:メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、フェノキシカルボニル、ベンジルオキシカルボニル等の基)、R^{a1}がヘテロ環基である基を「ヘテロ環一オキシカルボニル基」(具体例:3-ピリジルオキシカルボニル等の基)と称する。

式(ω-3A)で表される基の中で、R^{a1}が炭化水素基である基を「炭化水素一カルボニル一カルボニル基」(具体例:ピルボイル等の基)、R^{a1}がヘテロ環基である基を「ヘテロ環一カルボニル一カルボニル基」と称する。

式(ω-4A)で表される基の中で、R^{a1}が炭化水素基である基を「炭化水素一オキシカルボニル一カルボニル基」(具体例:メトキサリル、エトキサリル等の基)、R^{a1}がヘテロ環基である基を「ヘテロ環一オキシカルボニル一カルボニル基」と称する。

式(ω-5A)で表される基の中で、R^{a1}が炭化水素基である基を「炭化水素一スルファニル一カルボニル基」、R^{a1}がヘテロ環基である基を「ヘテロ環一スルファニル一カルボニル基」と称する。

式(ω-6A)で表される基の中で、R^{a1}が炭化水素基である基を「炭化水素一チオカルボニル基」、R^{a1}がヘテロ環基である基を「ヘテロ環一チオカルボニル基」と称する。

式(ω-7A)で表される基の中で、R^{a1}が炭化水素基である基を「炭化水素-

オキシーチオカルボニル基」、R^{a1}がヘテロ環基である基を「ヘテロ環ーオキシーチオカルボニル基」と称する。

式(ω-8A)で表される基の中で、R^{a1}が炭化水素基である基を「炭化水素-スルファニルーチオカルボニル基」、R^{a1}がヘテロ環基である基を「ヘテロ環-スルファニルーチオカルボニル基」と称する。

式(ω-9A)で表される基の中で、R^{a1}が炭化水素基である基を「N-炭化水素-カルバモイル基」(具体例:N-メチルカルバモイル等の基)、R^{a1}がヘテロ環基である基を「N-ヘテロ環-カルバモイル基」と称する。

式(ω-10A)で表される基の中で、R^{a1}及びR^{b1}が炭化水素基である基を「N,N-ジ(炭化水素)-カルバモイル基」(具体例:N,N-ジメチルカルバモイル等の基)、R^{a1}及びR^{b1}がヘテロ環基である基を「N,N-ジ(ヘテロ環)-カルバモイル基」、R^{a1}が炭化水素基でありR^{b1}がヘテロ環基である基を「N-炭化水素-N-ヘテロ環-置換カルバモイル基」、R^{a1}及びR^{b1}が一緒になって、それらが結合している窒素原子と共に環状アミノ基である基を「環状アミノ-カルボニル基」(具体例:モルホリノカルボニル等の基)と称する。

式(ω-11A)で表される基の中で、R^{a1}が炭化水素基である基を「N-炭化水素-チオカルバモイル基」、R^{a1}がヘテロ環基である基を「N-ヘテロ環-チオカルバモイル基」と称する。

式(ω-12A)で表される基の中で、R^{a1}及びR^{b1}が炭化水素基である基を「N,N-ジ(炭化水素)-チオカルバモイル基」、R^{a1}及びR^{b1}がヘテロ環基である基を「N,N-ジ(ヘテロ環)-チオカルバモイル基」、R^{a1}が炭化水素基でありR^{b1}がヘテロ環基である基を「N-炭化水素-N-ヘテロ環-チオカルバモイル基」、R^{a1}及びR^{b1}が一緒になって、それらが結合している窒素原子と共に環状アミノ基である基を「環状アミノ-チオカルボニル基」と称する。

式(ω-13A)で表される基の中で、R^{a1}が炭化水素基である基を「N-炭化水素-スルファモイル基」、R^{a1}がヘテロ環基である基を「N-ヘテロ環-スルファモイル基」と称する。

式(ω-14 A)で表される基の中で、R^{a1}及びR^{b1}が炭化水素基である基を「N, N-ジ(炭化水素)-スルファモイル基」(具体例:N, N-ジメチルスルファモイル等の基)、R^{a1}及びR^{b1}がヘテロ環基である基を「N, N-ジ(ヘテロ環)スルファモイル基」、R^{a1}が炭化水素基でありR^{b1}がヘテロ環基である基を「N-炭化水素-N-ヘテロ環-スルファモイル基」、R^{a1}及びR^{b1}が一緒になって、それらが結合している窒素原子と共に環状アミノ基である基を「環状アミノースルホニル基」(具体例:1-ピロリルスルホニル等の基)と称する。

式(ω-15 A)で表される基の中で、R^{a1}が炭化水素基である基を「N-炭化水素-スルフィナモイル基」、R^{a1}がヘテロ環基である基を「N-ヘテロ環-スルフィナモイル基」と称する。

式(ω-16 A)で表される基の中で、R^{a1}及びR^{b1}が炭化水素基である基を「N, N-ジ(炭化水素)-スルフィナモイル基」、R^{a1}及びR^{b1}がヘテロ環基である基を「N, N-ジ(ヘテロ環)-スルフィナモイル基」、R^{a1}が炭化水素基でありR^{b1}がヘテロ環基である基を「N-炭化水素-N-ヘテロ環-スルフィナモイル基」、R^{a1}及びR^{b1}が一緒になって、それらが結合している窒素原子と共に環状アミノ基である基を「環状アミノースルフィニル基」と称する。

式(ω-17 A)で表される基の中で、R^{a1}が炭化水素基である基を「炭化水素-オキシスルホニル基」、R^{a1}がヘテロ環基である基を「ヘテロ環-オキシスルホニル基」と称する。

式(ω-18 A)で表される基の中で、R^{a1}が炭化水素基である基を「炭化水素-オキシスルフィニル基」、R^{a1}がヘテロ環基である基を「ヘテロ環-オキシスルフィニル基」と称する。

式(ω-19 A)で表される基の中で、R^{a1}及びR^{b1}が炭化水素基である基を「O, O'-ジ(炭化水素)-ホスホノ基」、R^{a1}及びR^{b1}がヘテロ環基である基を「O, O'-ジ(ヘテロ環)-ホスホノ基」、R^{a1}が炭化水素基でありR^{b1}がヘテロ環基である基を「O-炭化水素-O'-ヘテロ環-ホスホノ基」と称する。

式(ω-20 A)で表される基の中で、R^{a1}が炭化水素基である基を「炭化水素

ースルホニル基」(具体例: メタンスルホニル、ベンゼンスルホニル等の基)、R^{a-1}がヘテロ環基である基を「ヘテロ環ースルホニル基」と称する。

式(ω-21A)で表される基の中で、R^{a-1}が炭化水素基である基を「炭化水素ースルフィニル基」(具体例: メチルスルフィニル、ベンゼンスルフィニル等の基)、R^{a-1}がヘテロ環基である基を「ヘテロ環ースルフィニル基」と称する。

上記式(ω-1A)乃至(ω-21A)で表される基における「炭化水素」としては、上記「炭化水素基」と同様の基が挙げられる。例えば、式(ω-1A)で表される「炭化水素ーカルボニル基」としては、アルキルーカルボニル基、アルケニルーカルボニル基、アルキニルーカルボニル基、シクロアルキルーカルボニル基、シクロアルケニルーカルボニル基、シクロアルカンジエニルーカルボニル基、シクロアルキルーアルキルーカルボニル基等の脂肪族炭化水素ーカルボニル基; アリールーカルボニル基; アラルキルーカルボニル基; 架橋環式炭化水素ーカルボニル基; スピロ環式炭化水素ーカルボニル基; テルペン系炭化水素ーカルボニル基が挙げられる。以下、式(ω-2A)乃至(ω-21A)で表される基も同様である。

上記式(ω-1A)乃至(ω-21A)で表される基における「ヘテロ環」としては、上記「ヘテロ環基」と同様の基が挙げられる。例えば、式(ω-1A)で表される「ヘテロ環ーカルボニル基」としては、例えば、単環式ヘテロアリールーカルボニル基、縮合多環式ヘテロアリールーカルボニル基、単環式非芳香族ヘテロ環ーカルボニル基、縮合多環式非芳香族ヘテロ環ーカルボニル基が挙げられる。以下、式(ω-2A)乃至(ω-21A)で表される基も同様である。

上記式(ω-10A)乃至(ω-16A)で表される基における「環状アミノ」としては、上記「環状アミノ基」と同様の基が挙げられる。

本明細書において、ある官能基について「置換基を有していてもよい」という場合には、特に言及する場合を除き、その官能基が、化学的に可能な位置に1個又は2個以上の「置換基」を有する場合があることを意味する。官能基に存在する置換基の種類、置換基の個数、及び置換位置は特に限定されず、2個以上の置換

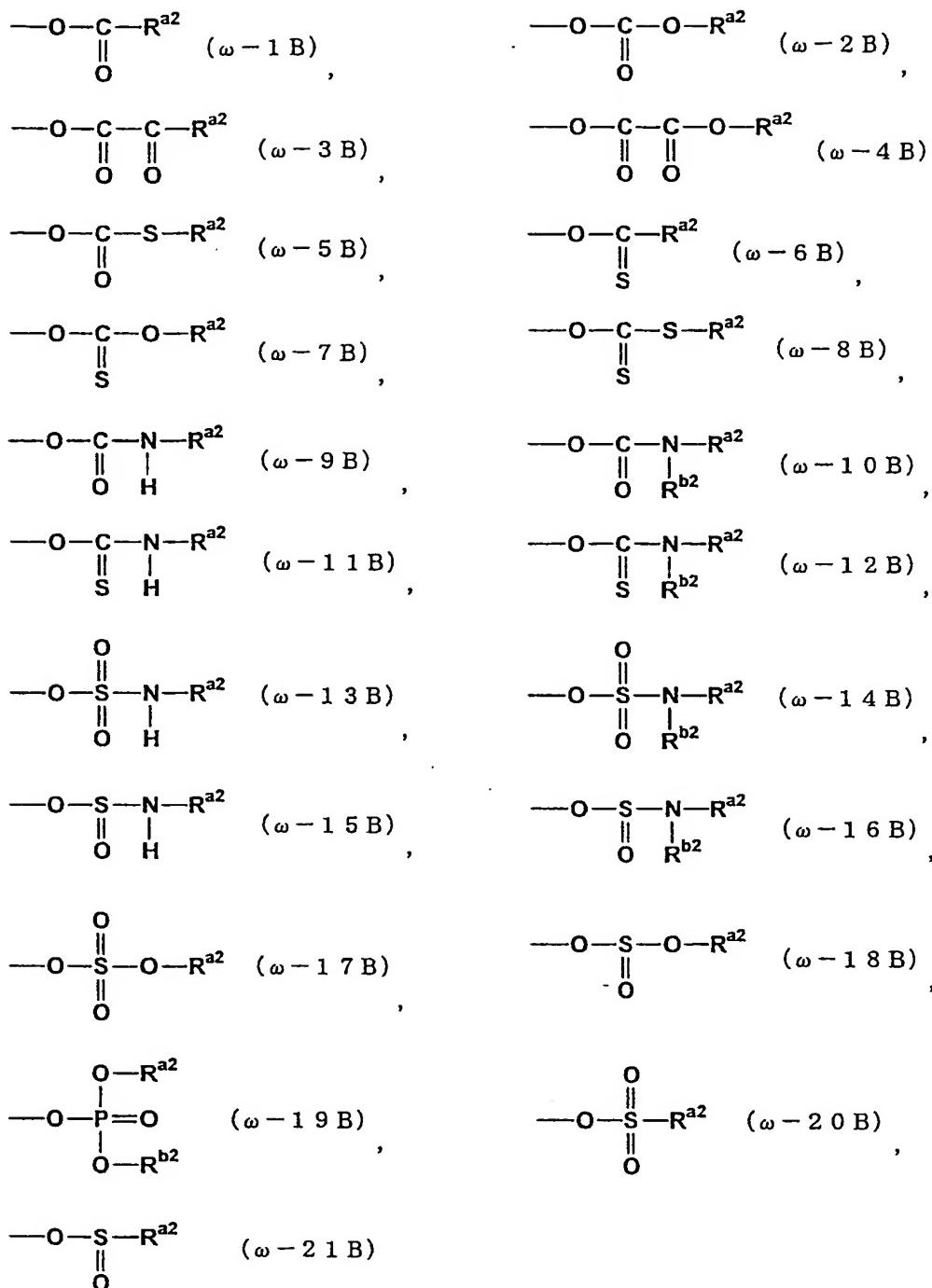
基が存在する場合には、それらは同一であっても異なっていてもよい。官能基に存在する「置換基」としては、例えば、ハロゲン原子、オキソ基、チオキソ基、ニトロ基、ニトロソ基、シアノ基、イソシアノ基、シアナト基、チオシアナト基、イソシアナト基、イソチオシアナト基、ヒドロキシ基、スルファニル基、カルボキシ基、スルファニルカルボニル基、オキサロ基、メソオキサロ基、チオカルボキシ基、ジチオカルボキシ基、カルバモイル基、チオカルバモイル基、スルホ基、スルファモイル基、スルフィノ基、スルフィナモイル基、スルフェノ基、スルフェナモイル基、ホスホノ基、ヒドロキシホスホニル基、炭化水素基、ヘテロ環基、炭化水素-オキシ基、ヘテロ環-オキシ基、炭化水素-スルファニル基、ヘテロ環-スルファニル基、アシル基、アミノ基、ヒドラジノ基、ヒドラゾノ基、ジアゼニル基、ウレイド基、チオウレイド基、グアニジノ基、カルバモイミドイル基(アミジノ基)、アジド基、イミノ基、ヒドロキシアミノ基、ヒドロキシイミノ基、アミノオキシ基、ジアゾ基、セミカルバジノ基、セミカルバゾノ基、アロファニル基、ヒダントイル基、ホスファン基、ホスホロソ基、ホスホ基、ボリル基、シリル基、スタニル基、セラニル基、オキシド基等を挙げることができる。

上記「置換基を有していてもよい」の定義における「置換基」が2個以上存在する場合、該2個以上の置換基は、それらが結合している原子と一緒にになって環式基を形成してもよい。このような環式基には、環系を構成する原子(環原子)として、酸素原子、硫黄原子及び窒素原子等から選択されたヘテロ原子1ないし3種が1個以上含有されていてもよく、該環上には1個以上の置換基が存在してもよい。該環は、単環式又は縮合多環式のいずれであってもよく、芳香族又は非芳香族のいずれであってもよい。

上記「置換基を有していてもよい」の定義における「置換基」は、該置換基上の化学的に可能な位置で、上記「置換基」によって置換されていてもよい。置換基の種類、置換基の個数、及び置換位置は特に限定されず、2個以上の置換基で置換される場合には、それらは同一であっても異なっていてもよい。そのような例として、例えば、ハロゲン化アルキルカルボニル基(具体例: トリフルオロア

セチル等の基)、ハロゲン化アルキルースルホニル基(具体例:トリフルオロメタノスルホニル等の基)、アシルーオキシ基、アシルースルファニル基、N-炭化水素基-アミノ基、N,N-ジ(炭化水素)-アミノ基、N-ヘテロ環-アミノ基、N-炭化水素-N-ヘテロ環-アミノ基、アシルーアミノ基、ジ(アシル)-アミノ基等の基が挙げられる。また、上記「置換基」上での「置換」は複数次にわたって繰り返されてもよい。

「アシルーオキシ基」としては、「ヒドロキシ基」の水素原子が「アシル基」で置換された基が挙げられ、例えば、ホルミルオキシ基、グリオキシロイルオキシ基、チオホルミルオキシ基、カルバモイルオキシ基、チオカルバモイルオキシ基、スルファモイルオキシ基、スルフィナモイルオキシ基、カルボキシオキシ基、スルホオキシ基、ホスホノオキシ基、及び下記式:



(式中、 R^{a2} 及び R^{b2} は、同一又は異なって、炭化水素基、又はヘテロ環基を表すか、あるいは R^{a2} 及び R^{b2} が一緒になって、それらが結合している窒素原子と共に環状アミノ基を表す) で表される基が挙げられる。

上記「アシルーオキシ基」の定義において、

式（ $\omega - 1\text{B}$ ）で表される基の中で、 $R^{\alpha 2}$ が炭化水素基である基を「炭化水素一カルボニルーオキシ基」（具体例：アセトキシ、ベンゾイルオキシ等の基）、 $R^{\alpha 2}$ がヘテロ環基である基を「ヘテロ環一カルボニルーオキシ基」と称する。

式（ $\omega - 2\text{B}$ ）で表される基の中で、 $R^{\alpha 2}$ が炭化水素基である基を「炭化水素一オキシ一カルボニルーオキシ基」、 $R^{\alpha 2}$ がヘテロ環基である基を「ヘテロ環一オキシ一カルボニルーオキシ基」と称する。

式（ $\omega - 3\text{B}$ ）で表される基の中で、 $R^{\alpha 2}$ が炭化水素基である基を「炭化水素一カルボニルーカルボニルーオキシ基」、 $R^{\alpha 2}$ がヘテロ環基である基を「ヘテロ環一カルボニルーカルボニルーオキシ基」と称する。

式（ $\omega - 4\text{B}$ ）で表される基の中で、 $R^{\alpha 2}$ が炭化水素基である基を「炭化水素一オキシ一カルボニルーカルボニルーオキシ基」、 $R^{\alpha 2}$ がヘテロ環基である基を「ヘテロ環一オキシ一カルボニルーカルボニルーオキシ基」と称する。

式（ $\omega - 5\text{B}$ ）で表される基の中で、 $R^{\alpha 2}$ が炭化水素基である基を「炭化水素一スルファニルーカルボニルーオキシ基」、 $R^{\alpha 2}$ がヘテロ環基である基を「ヘテロ環一スルファニルーカルボニルーオキシ基」と称する。

式（ $\omega - 6\text{B}$ ）で表される基の中で、 $R^{\alpha 2}$ が炭化水素基である基を「炭化水素一チオカルボニルーオキシ基」、 $R^{\alpha 2}$ がヘテロ環基である基を「ヘテロ環一チオカルボニルーオキシ基」と称する。

式（ $\omega - 7\text{B}$ ）で表される基の中で、 $R^{\alpha 2}$ が炭化水素基である基を「炭化水素一オキシ一チオカルボニルーオキシ基」、 $R^{\alpha 2}$ がヘテロ環基である基を「ヘテロ環一オキシ一チオカルボニルーオキシ基」と称する。

式（ $\omega - 8\text{B}$ ）で表される基の中で、 $R^{\alpha 2}$ が炭化水素基である基を「炭化水素一スルファニルーチオカルボニルーオキシ基」、 $R^{\alpha 2}$ がヘテロ環基である基を「ヘテロ環一スルファニルーチオカルボニルーオキシ基」と称する。

式（ $\omega - 9\text{B}$ ）で表される基の中で、 $R^{\alpha 2}$ が炭化水素基である基を「N—炭化水素一カルバモイルーオキシ基」、 $R^{\alpha 2}$ がヘテロ環基である基を「N—ヘテロ環一カルバモイルーオキシ基」と称する。

式(ω-10B)で表される基の中で、R^{a2}及びR^{b2}が炭化水素基である基を「N, N-ジ(炭化水素)-カルバモイル-オキシ基」、R^{a2}及びR^{b2}がヘテロ環基である基を「N, N-ジ(ヘテロ環)-カルバモイル-オキシ基」、R^{a2}が炭化水素基でありR^{b2}がヘテロ環基である基を「N-炭化水素-N-ヘテロ環-カルバモイル-オキシ基」、R^{a2}及びR^{b2}が一緒になって、それらが結合している窒素原子と共に環状アミノ基である基を「環状アミノ-カルボニル-オキシ基」と称する。

式(ω-11B)で表される基の中で、R^{a2}が炭化水素基である基を「N-炭化水素-チオカルバモイル-オキシ基」、R^{a2}がヘテロ環基である基を「N-ヘテロ環-チオカルバモイル-オキシ基」と称する。

式(ω-12B)で表される基の中で、R^{a2}及びR^{b2}が炭化水素基である基を「N, N-ジ(炭化水素)-チオカルバモイル-オキシ基」、R^{a2}及びR^{b2}がヘテロ環基である基を「N, N-ジ(ヘテロ環)-チオカルバモイル-オキシ基」、R^{a2}が炭化水素基でありR^{b2}がヘテロ環基である基を「N-炭化水素-N-ヘテロ環-チオカルバモイル-オキシ基」、R^{a2}及びR^{b2}が一緒になって、それらが結合している窒素原子と共に環状アミノ基である基を「環状アミノ-チオカルボニル-オキシ基」と称する。

式(ω-13B)で表される基の中で、R^{a2}が炭化水素基である基を「N-炭化水素-スルファモイル-オキシ基」、R^{a2}がヘテロ環基である基を「N-ヘテロ環-スルファモイル-オキシ基」と称する。

式(ω-14B)で表される基の中で、R^{a2}及びR^{b2}が炭化水素基である基を「N, N-ジ(炭化水素)-スルファモイル-オキシ基」、R^{a2}及びR^{b2}がヘテロ環基である基を「N, N-ジ(ヘテロ環)-スルファモイル-オキシ基」、R^{a2}が炭化水素基でありR^{b2}がヘテロ環基である基を「N-炭化水素-N-ヘテロ環-スルファモイル-オキシ基」、R^{a2}及びR^{b2}が一緒になって、それらが結合している窒素原子と共に環状アミノ基である基を「環状アミノ-スルホニル-オキシ基」と称する。

式(ω-15B)で表される基の中で、R^{a2}が炭化水素基である基を「N-炭化水素-スルフィナモイル-オキシ基」、R^{b2}がヘテロ環基である基を「N-ヘテロ環-スルフィナモイル-オキシ基」と称する。

式(ω-16B)で表される基の中で、R^{a2}及びR^{b2}が炭化水素基である基を「N, N-ジ(炭化水素)-スルフィナモイル-オキシ基」、R^{a2}及びR^{b2}がヘテロ環基である基を「N, N-ジ(ヘテロ環)-スルフィナモイル-オキシ基」、R^{a2}が炭化水素基でありR^{b2}がヘテロ環基である基を「N-炭化水素-N-ヘテロ環-スルフィナモイル-オキシ基」、R^{a2}及びR^{b2}が一緒になって、それらが結合している窒素原子と共に環状アミノ基である基を「環状アミノ-スルフィニル-オキシ基」と称する。

式(ω-17B)で表される基の中で、R^{a2}が炭化水素基である基を「炭化水素-オキシ-スルホニル-オキシ基」、R^{a2}がヘテロ環基である基を「ヘテロ環-オキシ-スルホニル-オキシ基」と称する。

式(ω-18B)で表される基の中で、R^{a2}が炭化水素基である基を「炭化水素-オキシ-スルフィニル-オキシ基」、R^{a2}がヘテロ環基である基を「ヘテロ環-オキシ-スルフィニル-オキシ基」と称する。

式(ω-19B)で表される基の中で、R^{a2}及びR^{b2}が炭化水素基である基を「O, O'-ジ(炭化水素)-ホスホノ-オキシ基」、R^{a2}及びR^{b2}がヘテロ環基である基を「O, O'-ジ(ヘテロ環)-ホスホノ-オキシ基」、R^{a2}が炭化水素基でありR^{b2}がヘテロ環基である基を「O-炭化水素置換-O' -ヘテロ環置換ホスホノ-オキシ基」と称する。

式(ω-20B)で表される基の中で、R^{a2}が炭化水素基である基を「炭化水素-スルホニル-オキシ基」、R^{a2}がヘテロ環基である基を「ヘテロ環-スルホニル-オキシ基」と称する。

式(ω-21B)で表される基の中で、R^{a2}が炭化水素基である基を「炭化水素-スルフィニル-オキシ基」、R^{a2}がヘテロ環基である基を「ヘテロ環-スルフィニル-オキシ基」と称する。

上記式 ($\omega - 1\text{B}$) 乃至 ($\omega - 21\text{B}$) で表される基における「炭化水素」としては、上記「炭化水素基」と同様の基が挙げられる。例えば、式 ($\omega - 1\text{B}$) で表される「炭化水素ーカルボニルーオキシ基」としては、アルキルーカルボニルーオキシ基、アルケニルーカルボニルーオキシ基、アルキニルーカルボニルーオキシ基、シクロアルキルーカルボニルーオキシ基、シクロアルケニルーカルボニルーオキシ基、シクロアルカンジエニルーカルボニルーオキシ基、シクロアルキルーアルキルーカルボニルーオキシ基等の脂肪族炭化水素ーカルボニルーオキシ基；アリールーカルボニルーオキシ基；アラルキルーカルボニルーオキシ基；架橋環式炭化水素ーカルボニルーオキシ基；スピロ環式炭化水素ーカルボニルーオキシ基；テルペン系炭化水素ーカルボニルーオキシ基が挙げられる。以下、式 ($\omega - 2\text{B}$) 乃至 ($\omega - 21\text{B}$) で表される基も同様である。

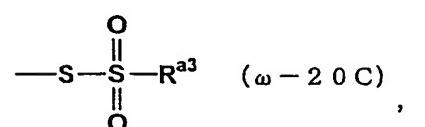
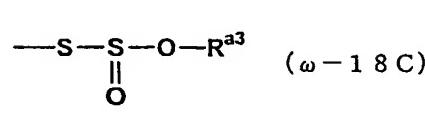
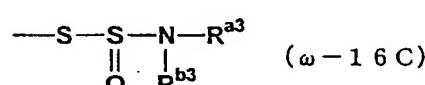
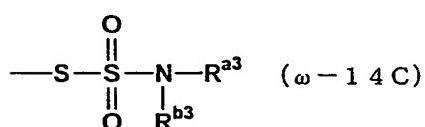
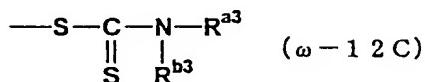
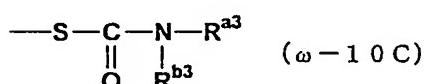
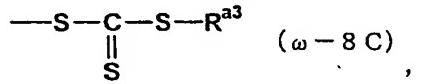
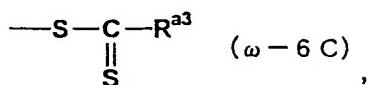
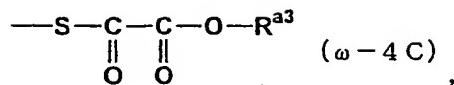
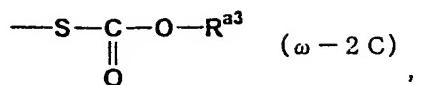
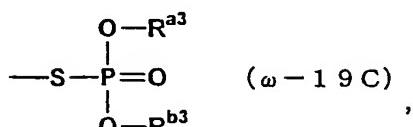
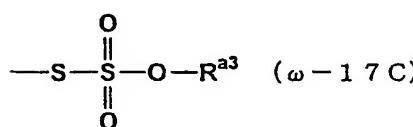
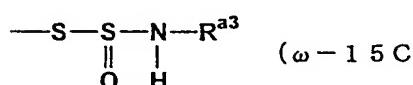
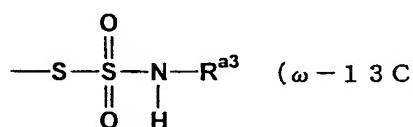
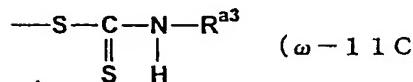
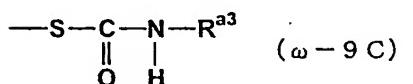
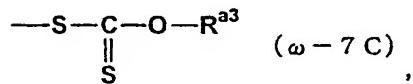
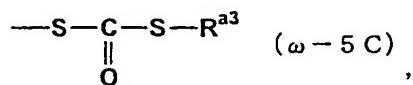
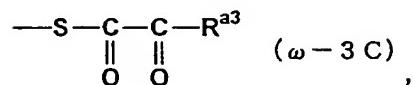
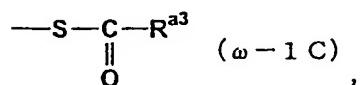
上記式 ($\omega - 1\text{B}$) 乃至 ($\omega - 21\text{B}$) で表される基における「ヘテロ環」としては、上記「ヘテロ環基」と同様の基が挙げられる。例えば、式 ($\omega - 1\text{B}$) で表される「ヘテロ環ーカルボニル基」としては、例えば、単環式ヘテロアリールーカルボニル基、縮合多環式ヘテロアリールーカルボニル基、単環式非芳香族ヘテロ環ーカルボニル基、縮合多環式非芳香族ヘテロ環ーカルボニル基が挙げられる。以下、式 ($\omega - 2\text{B}$) 乃至 ($\omega - 21\text{B}$) で表される基も同様である。

上記式 ($\omega - 10\text{B}$) 乃至 ($\omega - 16\text{B}$) で表される基における「環状アミノ」としては、上記「環状アミノ基」と同様の基が挙げられる。

上記「アシルーオキシ基」、「炭化水素ーオキシ基」、及び「ヘテロ環ーオキシ基」を総称して、「置換オキシ基」と称する。また、これら「置換オキシ基」と「ヒドロキシ基」を総称して、「置換基を有していてもよいヒドロキシ基」と称する。

「アシルースルファニル基」としては、「スルファニル基」の水素原子が「アシル基」で置換された基が挙げられ、例えば、ホルミルスルファニル基、グリオキシロイルスルファニル基、チオホルミルスルファニル基、カルバモイルスルファニル基、チオカルバモイルスルファニル基、スルファモイルスルファニル基、スルフィナモイルスルファニル基、カルボキシスルファニル基、スルホスルファニル

基、ホスホノスルファニル基、及び下記式：



(式中、 $R^{\alpha 3}$ 及び R^{b3} は、同一又は異なって、置換基を有していてもよい炭化水素基、又は置換基を有していてもよいヘテロ環基を表すか、あるいは $R^{\alpha 3}$ 及び R^{b3} が一緒になって、それらが結合している窒素原子と共に、置換基を有していて

もよい環状アミノ基を表す)で表される基が挙げられる。

上記「アシルースルファニル基」の定義において、

式(ω-1C)で表される基の中で、R^{a3}が炭化水素基である基を「炭化水素-カルボニルースルファニル基」、R^{a3}がヘテロ環基である基を「ヘテロ環-カルボニルースルファニル基」と称する。

式(ω-2C)で表される基の中で、R^{a3}が炭化水素基である基を「炭化水素-オキシカルボニルースルファニル基」、R^{a3}がヘテロ環基である基を「ヘテロ環-オキシカルボニルースルファニル基」と称する。

式(ω-3C)で表される基の中で、R^{a3}が炭化水素基である基を「炭化水素-カルボニルーカルボニルースルファニル基」、R^{a3}がヘテロ環基である基を「ヘテロ環-カルボニルーカルボニルースルファニル基」と称する。

式(ω-4C)で表される基の中で、R^{a3}が炭化水素基である基を「炭化水素-オキシカルボニルーカルボニルースルファニル基」、R^{a3}がヘテロ環基である基を「ヘテロ環-オキシカルボニルーカルボニルースルファニル基」と称する。

式(ω-5C)で表される基の中で、R^{a3}が炭化水素基である基を「炭化水素-スルファニルーカルボニルースルファニル基」、R^{a3}がヘテロ環基である基を「ヘテロ環-スルファニルーカルボニルースルファニル基」と称する。

式(ω-6C)で表される基の中で、R^{a3}が炭化水素基である基を「炭化水素-チオカルボニルースルファニル基」、R^{a3}がヘテロ環基である基を「ヘテロ環-チオカルボニルースルファニル基」と称する。

式(ω-7C)で表される基の中で、R^{a3}が炭化水素基である基を「炭化水素-オキシチオカルボニルースルファニル基」、R^{a3}がヘテロ環基である基を「ヘテロ環-オキシチオカルボニルースルファニル基」と称する。

式(ω-8C)で表される基の中で、R^{a3}が炭化水素基である基を「炭化水素-スルファニルーチオカルボニルースルファニル基」、R^{a3}がヘテロ環基である基を「ヘテロ環-スルファニルーチオカルボニルースルファニル基」と称する。

式(ω-9C)で表される基の中で、R^{a3}が炭化水素基である基を「N-炭化水

素一カルバモイルースルファニル基」、 R^{a3} がヘテロ環基である基を「N—ヘテロ環一カルバモイルースルファニル基」と称する。

式(ω-10C)で表される基の中で、 R^{a3} 及び R^{b3} が炭化水素基である基を「N, N-ジ(炭化水素)一カルバモイルースルファニル基」、 R^{a3} 及び R^{b3} がヘテロ環基である基を「N, N-ジ(ヘテロ環)一カルバモイルースルファニル基」、 R^{a3} が炭化水素基であり R^{b3} がヘテロ環基である基を「N-炭化水素-N-ヘテロ環一カルバモイルースルファニル基」、 R^{a3} 及び R^{b3} が一緒になって、それらが結合している窒素原子と共に環状アミノ基である基を「環状アミノ一カルボニルースルファモイル基」と称する。

式(ω-11C)で表される基の中で、 R^{a3} が炭化水素基である基を「N-炭化水素-チオカルバモイルースルファニル基」、 R^{a3} がヘテロ環基である基を「N-ヘテロ環-チオカルバモイルースルファニル基」と称する。

式(ω-12C)で表される基の中で、 R^{a3} 及び R^{b3} が炭化水素基である基を「N, N-ジ(炭化水素)一チオカルバモイルースルファニル基」、 R^{a3} 及び R^{b3} がヘテロ環基である基を「N, N-ジ(ヘテロ環)一チオカルバモイルースルファニル基」、 R^{a3} が炭化水素基であり R^{b3} がヘテロ環基である基を「N-炭化水素-N-ヘテロ環-チオカルバモイルースルファニル基」、 R^{a3} 及び R^{b3} が一緒になって、それらが結合している窒素原子と共に環状アミノ基である基を「環状アミノ-チオカルボニルースルファニル基」と称する。

式(ω-13C)で表される基の中で、 R^{a3} が炭化水素基である基を「N-炭化水素-スルファモイルースルファニル基」、 R^{a3} がヘテロ環基である基を「N-ヘテロ環-スルファモイルースルファニル基」と称する。

式(ω-14C)で表される基の中で、 R^{a3} 及び R^{b3} が炭化水素基である基を「N, N-ジ(炭化水素)一スルファモイルースルファニル基」、 R^{a3} 及び R^{b3} がヘテロ環基である基を「N, N-ジ(ヘテロ環)一スルファモイルースルフィニル基」、 R^{a3} が炭化水素基であり R^{b3} がヘテロ環基である基を「N-炭化水素-N-ヘテロ環スルファモイルースルファニル基」、 R^{a3} 及び R^{b3} が一緒になって、それら

が結合している窒素原子と共に環状アミノ基である基を「環状アミノースルホニルスルファニル基」と称する。

式(ω-15C)で表される基の中で、R^{a3}が炭化水素基である基を「N-炭化水素-スルフィナモイルスルファニル基」、R^{b3}がヘテロ環基である基を「N-ヘテロ環-スルフィナモイルスルファニル基」と称する。

式(ω-16C)で表される基の中で、R^{a3}及びR^{b3}が炭化水素基である基を「N,N-ジ(炭化水素)-スルフィナモイルスルファニル基」、R^{a3}及びR^{b3}がヘテロ環基である基を「N,N-ジ(ヘテロ環)-スルフィナモイルスルファニル基」、R^{a3}が炭化水素基でありR^{b3}がヘテロ環基である基を「N-炭化水素-N-ヘテロ環-スルフィナモイルスルファニル基」、R^{a3}及びR^{b3}が一緒になって、それらが結合している窒素原子と共に環状アミノ基である基を「環状アミノースルファニルスルファニル基」と称する。

式(ω-17C)で表される基の中で、R^{a3}が炭化水素基である基を「炭化水素-オキシスルホニルスルファニル基」、R^{a3}がヘテロ環基である基を「ヘテロ環-オキシスルホニルスルファニル基」と称する。

式(ω-18C)で表される基の中で、R^{a3}が炭化水素基である基を「炭化水素-オキシスルフィニルスルファニル基」、R^{a3}がヘテロ環基である基を「ヘテロ環-オキシスルフィニルスルファニル基」と称する。

式(ω-19C)で表される基の中で、R^{a3}及びR^{b3}が炭化水素基である基を「O,O'-ジ(炭化水素)-ホスホノースルファニル基」、R^{a3}及びR^{b3}がヘテロ環基である基を「O,O'-ジ(ヘテロ環)-ホスホノースルファニル基」、R^{a3}が炭化水素基でありR^{b3}がヘテロ環基である基を「O-炭化水素-O'-ヘテロ環-ホスホノースルファニル基」と称する。

式(ω-20C)で表される基の中で、R^{a3}が炭化水素基である基を「炭化水素-スルホニルスルファニル基」、R^{a3}がヘテロ環基である基を「ヘテロ環-スルホニルスルファニル基」と称する。

式(ω-21C)で表される基の中で、R^{a3}が炭化水素基である基を「炭化水素

ースルフィニルースルファニル基」、R^{a3}がヘテロ環基である基を「ヘテロ環-スルフィニルースルファニル基」と称する。

上記式(ω-1C)乃至(ω-21C)で表される基における「炭化水素」としては、上記「炭化水素基」と同様の基が挙げられる。例えば、式(ω-1C)で表される「炭化水素-カルボニルースルファニル基」としては、アルキル-カルボニルースルファニル基、アルケニル-カルボニルースルファニル基、アルキニル-カルボニルースルファニル基、シクロアルキル-カルボニルースルファニル基、シクロアルケニル-カルボニルースルファニル基、シクロアルカンジエニル-カルボニルースルファニル基、シクロアルキル-アルキル-カルボニルースルファニル基等の脂肪族炭化水素-カルボニルースルファニル基；アリール-カルボニルースルファニル基；アラルキル-カルボニルースルファニル基；架橋環式炭化水素-カルボニルースルファニル基；スピロ環式炭化水素-カルボニルースルファニル基；テルペン系炭化水素-カルボニルースルファニル基が挙げられる。

以下、式(ω-2C)乃至(ω-21C)で表される基も同様である。

上記式(ω-1C)乃至(ω-21C)で表される基における「ヘテロ環」としては、上記「ヘテロ環基」と同様の基が挙げられる。例えば、式(ω-1C)で表される「ヘテロ環-カルボニルースルファニル基」としては、例えば、単環式ヘテロアリール-カルボニルースルファニル基、縮合多環式ヘテロアリール-カルボニルースルファニル基、单環式非芳香族ヘテロ環-カルボニルースルファニル基、縮合多環式非芳香族ヘテロ環-カルボニルースルファニル基が挙げられる。

以下、式(ω-2C)乃至(ω-21C)で表される基も同様である。

上記式(ω-10C)乃至(ω-16C)で表される基における「環状アミノ」としては、上記「環状アミノ基」と同様の基が挙げられる。

上記「アシルースルファニル基」、「炭化水素-スルファニル基」、及び「ヘテロ環-スルファニル基」を総称して、「置換スルファニル基」と称する。また、これら「置換スルファニル基」と「スルファニル基」を総称して、「置換基を有していてもよいスルファニル基」と称する。

「N-炭化水素-アミノ基」としては、「アミノ基」の1つの水素原子が、「炭化水素基」で置換された基が挙げられ、例えば、N-アルキル-アミノ基、N-アルケニル-アミノ基、N-アルキニル-アミノ基、N-シクロアルキル-アミノ基、N-シクロアルキル-アルキル-アミノ基、N-アリール-アミノ基、N-アルキル-アミノ基等が挙げられる。

「N-アルキル-アミノ基」としては、例えば、メチルアミノ、エチルアミノ、n-プロピルアミノ、イソプロピルアミノ、n-ブチルアミノ、イソブチルアミノ、sec-ブチルアミノ、tert-ブチルアミノ、n-ペンチルアミノ、イソペンチルアミノ、(2-メチルブチル)アミノ、(1-メチルブチル)アミノ、ネオペンチルアミノ、(1, 2-ジメチルプロピル)アミノ、(1-エチルプロピル)アミノ、n-ヘキシリルアミノ、(4-メチルペンチル)アミノ、(3-メチルペンチル)アミノ、(2-メチルペンチル)アミノ、(1-メチルペンチル)アミノ、(3, 3-ジメチルブチル)アミノ、(2, 2-ジメチルブチル)アミノ、(1, 1-ジメチルブチル)アミノ、(1, 2-ジメチルブチル)アミノ、(1, 3-ジメチルブチル)アミノ、(2, 3-ジメチルブチル)アミノ、(2-エチルブチル)アミノ、(1-エチルブチル)アミノ、(1-エチル-1-メチルプロピル)アミノ、n-ヘプチルアミノ、n-オクチルアミノ、n-ノニルアミノ、n-デシルアミノ、n-ウンデシルアミノ、n-ドデシルアミノ、n-トリデシルアミノ、n-テトラデシルアミノ、n-ペンタデシルアミノ等のC₁～C₁₅の直鎖状又は分枝鎖状のN-アルキル-アミノ基が挙げられる。

「N-アルケニル-アミノ基」としては、例えば、ビニルアミノ、(プロパー-1-エン-1-イル)アミノ、アリルアミノ、イソプロペニルアミノ、(ブター-1-エン-1-イル)アミノ、(ブター-2-エン-1-イル)アミノ、(ブター-3-エン-1-イル)アミノ、(2-メチルプロパー-2-エン-1-イル)アミノ、(1-メチルプロパー-2-エン-1-イル)アミノ、(ペンタ-1-エン-1-イル)アミノ、(ペンタ-2-エン-1-イル)アミノ、(ペンタ-3-エン-1-イル)アミノ、(ペンタ-4-エン-1-イル)アミノ、(3-メチルブター-2-エン-

1-イル) アミノ、(3-メチルブタ-3-エン-1-イル) アミノ、(ヘキサ-1-エン-1-イル) アミノ、(ヘキサ-2-エン-1-イル) アミノ、(ヘキサ-3-エン-1-イル) アミノ、(ヘキサ-4-エン-1-イル) アミノ、(ヘキサ-5-エン-1-イル) アミノ、(4-メチルペンタ-3-エン-1-イル) アミノ、(4-メチルペンタ-3-エン-1-イル) アミノ、(ヘプタ-1-エン-1-イル) アミノ、(ヘプタ-6-エン-1-イル) アミノ、(オクタ-1-エン-1-イル) アミノ、(オクタ-7-エン-1-イル) アミノ、(ノナ-1-エン-1-イル) アミノ、(ノナ-8-エン-1-イル) アミノ、(デカ-1-エン-1-イル) アミノ、(デカ-9-エン-1-イル) アミノ、(ウンデカ-1-エン-1-イル) アミノ、(ウンデカ-10-エン-1-イル) アミノ、(ドデカ-1-エン-1-イル) アミノ、(ドデカ-11-エン-1-イル) アミノ、(トリデカ-1-エン-1-イル) アミノ、(トリデカ-12-エン-1-イル) アミノ、(テトラデカ-1-エン-1-イル) アミノ、(テトラデカ-13-エン-1-イル) アミノ、(ペンタデカ-1-エン-1-イル) アミノ、(ペンタデカ-14-エン-1-イル) アミノ等のC₂~C₁₅の直鎖状又は分枝鎖状のN-アルケニル-アミノ基が挙げられる。

「N-アルキニル-アミノ基」としては、例えば、エチニルアミノ、(プロパー-1-イン-1-イル) アミノ、(プロパー-2-イン-1-イル) アミノ、(ブタ-1-イン-1-イル) アミノ、(ブタ-3-イン-1-イル) アミノ、(1-メチルプロパー-2-イン-1-イル) アミノ、(ペンタ-1-イン-1-イル) アミノ、(ペンタ-4-イン-1-イル) アミノ、(ヘキサ-1-イン-1-イル) アミノ、(ヘキサ-5-イン-1-イル) アミノ、(ヘプタ-1-イン-1-イル、(ヘプタ-6-イン-1-イル) アミノ、(オクタ-1-イン-1-イル) アミノ、(オクタ-7-イン-1-イル) アミノ、(ノナ-1-イン-1-イル) アミノ、(ノナ-8-イン-1-イル) アミノ、(デカ-1-イン-1-イル) アミノ、(デカ-9-イン-1-イル) アミノ、(ウンデカ-1-イン-1-イル) アミノ、(ウンデカ-10-イン-1-イル) アミノ、(ドデカ-1-イン-1-イル) アミノ、

(ドデカ-1 1-イン-1-イル)アミノ、(トリデカ-1-イン-1-イル)アミノ、(トリデカ-1 2-イン-1-イル)アミノ、(テトラデカ-1-イン-1-イル)アミノ、(テトラデカ-1 3-イン-1-イル)アミノ、(ペンタデカ-1-イン-1-イル)アミノ、(ペンタデカ-1 4-イン-1-イル)アミノ等のC₂～C₁₅の直鎖状又は分枝鎖状のN-アルキニルーアミノ基が挙げられる。

「N-シクロアルキルーアミノ基」としては、例えば、シクロプロピルアミノ、シクロブチルアミノ、シクロペンチルアミノ、シクロヘキシリルアミノ、シクロヘプチルアミノ、シクロオクチルアミノ等のC₃～C₈のN-シクロアルキルーアミノ基が挙げられる。

「N-シクロアルキルーアルキルーアミノ基」としては、例えば、(シクロプロピルメチル)アミノ、(1-シクロプロピルエチル)アミノ、(2-シクロプロピルエチル)アミノ、(3-シクロプロピルプロピル)アミノ、(4-シクロプロピルブチル)アミノ、(5-シクロプロピルペンチル)アミノ、(6-シクロプロピルヘキシリル)アミノ、(シクロブチルメチル)アミノ、(シクロペンチルメチル)アミノ、(シクロヘキシリルメチル)アミノ、(2-シクロヘキシリルエチル)アミノ、(3-シクロヘキシリルプロピル)アミノ、(4-シクロヘキシリルブチル)アミノ、(シクロヘプチルメチル)アミノ、(シクロオクチルメチル)アミノ、(6-シクロオクチルヘキシリル)アミノ等のC₄～C₁₄のN-シクロアルキルーアルキルーアミノ基が挙げられる。

「N-アリールーアミノ基」としては、例えば、フェニルアミノ、1-ナフチルアミノ、2-ナフチルアミノ、アントリルアミノ、フェナントリルアミノ、アセナフチレニルアミノ等のC₆～C₁₄のN-モノアリールアミノ基が挙げられる。

「N-アラルキルーアミノ基」としては、例えば、ベンジルアミノ、(1-ナフチルメチル)アミノ、(2-ナフチルメチル)アミノ、(アントラセニルメチル)アミノ、(フェナントレニルメチル)アミノ、(アセナフチレニルメチル)アミノ、(ジフェニルメチル)アミノ、(1-フェネチル)アミノ、(2-フェネチル)ア

ミノ、(1-(1-ナフチル)エチル)アミノ、(1-(2-ナフチル)エチル)アミノ、(2-(1-ナフチル)エチル)アミノ、(2-(2-ナフチル)エチル)アミノ、(3-フェニルプロピル)アミノ、(3-(1-ナフチル)プロピル)アミノ、(3-(2-ナフチル)プロピル)アミノ、(4-フェニルブチル)アミノ、(4-(1-ナフチル)ブチル)アミノ、(4-(2-ナフチル)ブチル)アミノ、(5-フェニルペンチル)アミノ、(5-(1-ナフチル)ペンチル)アミノ、(5-(2-ナフチル)ペンチル)アミノ、(6-フェニルヘキシル)アミノ、(6-(1-ナフチル)ヘキシル)アミノ、(6-(2-ナフチル)ヘキシル)アミノ等のC₇～C₁₆のN-アラルキルアミノ基が挙げられる。

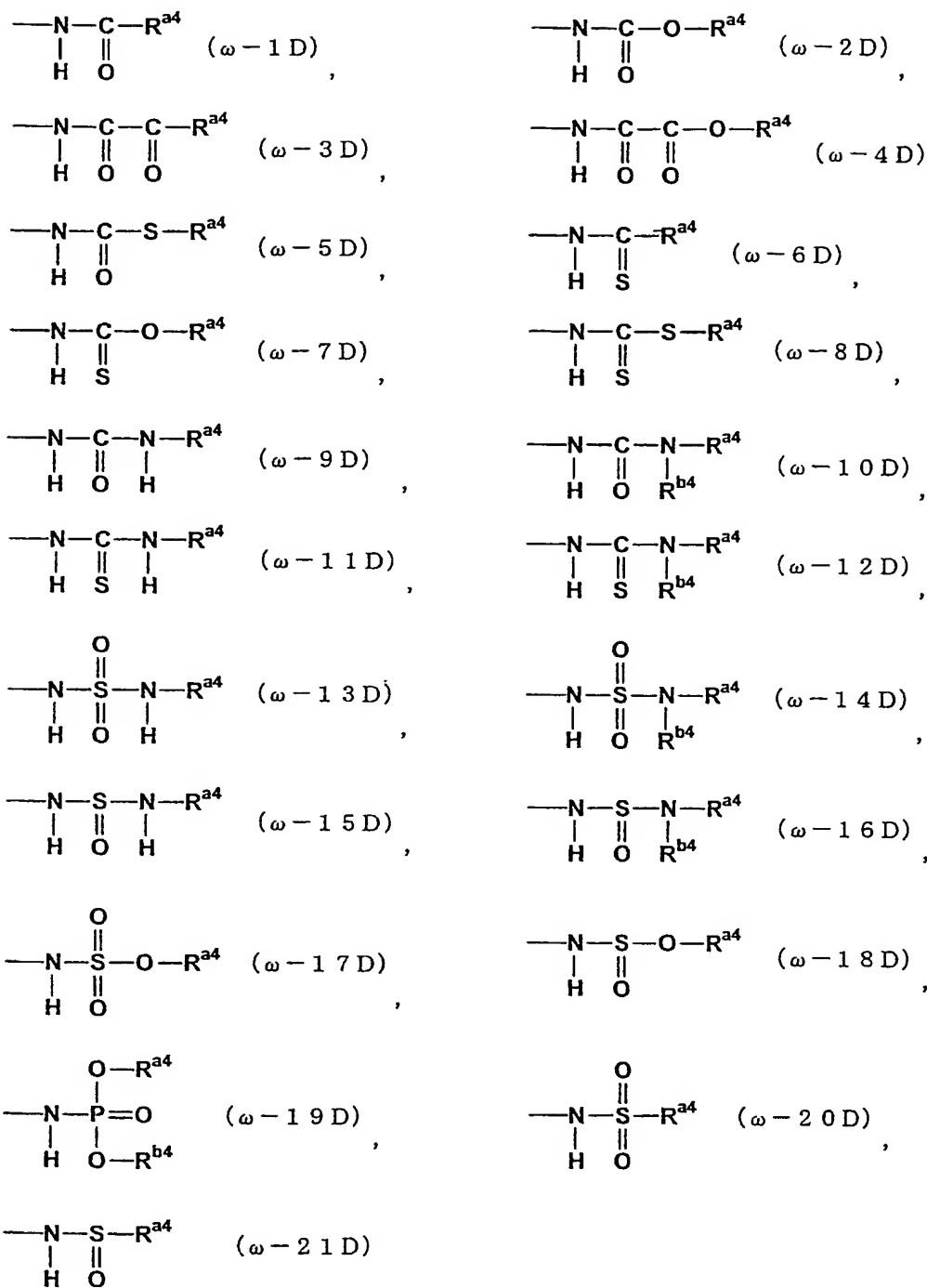
「N, N-ジ(炭化水素)-アミノ基」としては、「アミノ基」の2つの水素原子が、「炭化水素基」で置換された基が挙げられ、例えば、N, N-ジメチルアミノ、N, N-ジエチルアミノ、N-エチル-N-メチルアミノ、N, N-ジ-n-プロピルアミノ、N, N-ジイソプロピルアミノ、N-アリル-N-メチルアミノ、N-(プロパー-2-イン-1-イル)-N-メチルアミノ、N, N-ジシクロヘキシルアミノ、N-シクロヘキシル-N-メチルアミノ、N-シクロヘキシルメチルアミノ-N-メチルアミノ、N, N-ジフェニルアミノ、N-メチル-N-フェニルアミノ、N, N-ジベンジルアミノ、N-ベンジル-N-メチルアミノ等の基が挙げられる。

「N-ヘテロ環-アミノ基」としては、「アミノ基」の1つ水素原子が、「ヘテロ環基」で置換された基が挙げられ、例えば、(3-ピロリジニル)アミノ、(4-ピペリジニル)アミノ、(2-テトラヒドロピラニル)アミノ、(3-インドリニル)アミノ、(4-クロマニル)アミノ、(3-チエニル)アミノ、(3-ピリジル)アミノ、(3-キノリル)アミノ、(5-インドリル)アミノ等の基が挙げられる。

「N-炭化水素-N-ヘテロ環-アミノ基」としては、「アミノ基」の2つの水素原子が、「炭化水素基」及び「ヘテロ環基」で1つずつ置換された基が挙げられ、例えば、N-メチル-N-(4-ピペリジニル)アミノ、N-(4-クロマニル)-N-メチルアミノ、N-メチル-N-(3-チエニル)アミノ、N-メチル-

N-(3-ピリジル)アミノ、N-メチル-N-(3-キノリル)アミノ等の基が挙げられる。

「アシルーアミノ基」としては、「アミノ基」の1つの水素原子が、「アシル基」で置換された基が挙げられ、例えば、ホルミルアミノ基、グリオキシロイルアミノ基、チオホルミルアミノ基、カルバモイルアミノ基、チオカルバモイルアミノ基、スルファモイルアミノ基、スルフィナモイルアミノ基、カルボキシアミノ基、スルホアミノ基、ホスホノアミノ基、及び下記式：



(式中、 $R^{\alpha 4}$ 及び $R^{\beta 4}$ は、同一又は異なって、置換基を有していてもよい炭化水素基、又は置換基を有していてもよいヘテロ環基を表すか、あるいは $R^{\alpha 4}$ 及び $R^{\beta 4}$ が一緒になって、それらが結合している窒素原子と共に、置換基を有していてもよい環状アミノ基を表す) で表される基が挙げられる。

上記「アシルーアミノ基」の定義において、

式（ω-1 D）で表される基の中で、R^{a4}が炭化水素基である基を「炭化水素-カルボニルーアミノ基」、R^{a4}がヘテロ環基である基を「ヘテロ環-カルボニルーアミノ基」と称する。

式（ω-2 D）で表される基の中で、R^{a4}が炭化水素基である基を「炭化水素-オキシカルボニルーアミノ基」、R^{a4}がヘテロ環基である基を「ヘテロ環-オキシカルボニルーアミノ基」と称する。

式（ω-3 D）で表される基の中で、R^{a4}が炭化水素基である基を「炭化水素-カルボニルーカルボニルーアミノ基」、R^{a4}がヘテロ環基である基を「ヘテロ環-カルボニルーカルボニルーアミノ基」と称する。

式（ω-4 D）で表される基の中で、R^{a4}が炭化水素基である基を「炭化水素-オキシカルボニルーカルボニルーアミノ基」、R^{a4}がヘテロ環基である基を「ヘテロ環-オキシカルボニルーカルボニルーアミノ基」と称する。

式（ω-5 D）で表される基の中で、R^{a4}が炭化水素基である基を「炭化水素-スルファニルーカルボニルーアミノ基」、R^{a4}がヘテロ環基である基を「ヘテロ環-スルファニルーカルボニルーアミノ基」と称する。

式（ω-6 D）で表される基の中で、R^{a4}が炭化水素基である基を「炭化水素-チオカルボニルーアミノ基」、R^{a4}がヘテロ環基である基を「ヘテロ環-チオカルボニルーアミノ基」と称する。

式（ω-7 D）で表される基の中で、R^{a4}が炭化水素基である基を「炭化水素-オキシチオカルボニルーアミノ基」、R^{a4}がヘテロ環基である基を「ヘテロ環-オキシチオカルボニルーアミノ基」と称する。

式（ω-8 D）で表される基の中で、R^{a4}が炭化水素基である基を「炭化水素-スルファニルーチオカルボニルーアミノ基」、R^{a4}がヘテロ環基である基を「ヘテロ環-スルファニルーチオカルボニルーアミノ基」と称する。

式（ω-9 D）で表される基の中で、R^{a4}が炭化水素基である基を「N-炭化水素-カルバモイル基」、R^{a4}がヘテロ環基である基を「N-ヘテロ環-カルバモ

イルーアミノ基」と称する。

式(ω-10D)で表される基の中で、R^{a4}及びR^{b4}が炭化水素基である基を「N, N-ジ(炭化水素)-カルバモイルーアミノ基」、R^{a4}及びR^{b4}がヘテロ環基である基を「N, N-ジ(ヘテロ環)-カルバモイルーアミノ基」、R^{a4}が炭化水素基でありR^{b4}がヘテロ環基である基を「N-炭化水素-N-ヘテロ環-カルバモイルーアミノ基」、R^{a4}及びR^{b4}が一緒になって、それらが結合している窒素原子と共に環状アミノ基である基を「環状アミノカルボニルーアミノ基」と称する。

式(ω-11D)で表される基の中で、R^{a4}が炭化水素基である基を「N-炭化水素-チオカルバモイルーアミノ基」、R^{a4}がヘテロ環基である基を「N-ヘテロ環-チオカルバモイルーアミノ基」と称する。

式(ω-12D)で表される基の中で、R^{a4}及びR^{b4}が炭化水素基である基を「N, N-ジ(炭化水素)-チオカルバモイルーアミノ基」、R^{a4}及びR^{b4}がヘテロ環基である基を「N, N-ジ(ヘテロ環)-チオカルバモイルーアミノ基」、R^{a4}が炭化水素基でありR^{b4}がヘテロ環基である基を「N-炭化水素-N-ヘテロ環-チオカルバモイルーアミノ基」、R^{a4}及びR^{b4}が一緒になって、それらが結合している窒素原子と共に環状アミノ基である基を「環状アミノチオカルボニルーアミノ基」と称する。

式(ω-13D)で表される基の中で、R^{a4}が炭化水素基である基を「N-炭化水素-スルファモイルーアミノ基」、R^{a4}がヘテロ環基である基を「N-ヘテロ環-スルファモイルーアミノ基」と称する。

式(ω-14D)で表される基の中で、R^{a4}及びR^{b4}が炭化水素基である基を「ジ(炭化水素)スルファモイルーアミノ基」、R^{a4}及びR^{b4}がヘテロ環基である基を「N, N-ジ(ヘテロ環)スルファモイルーアミノ基」、R^{a4}が炭化水素基でありR^{b4}がヘテロ環基である基を「N-炭化水素-N-ヘテロ環-スルファモイルーアミノ基」、R^{a4}及びR^{b4}が一緒になって、それらが結合している窒素原子と共に環状アミノ基である基を「環状アミノスルホニルーアミノ基」と称する。

式(ω-15D)で表される基の中で、R^{a4}が炭化水素基である基を「N-炭化水素-スルフィナモイルーアミノ基」、R^{b4}がヘテロ環基である基を「N-ヘテロ環-スルフィナモイルーアミノ基」と称する。;式(ω-16D)で表される基の中で、R^{a4}及びR^{b4}が炭化水素基である基を「N, N-ジ(炭化水素)-スルフィナモイルーアミノ基」、R^{a4}及びR^{b4}がヘテロ環基である基を「N, N-ジ(ヘテロ環)-スルフィナモイルーアミノ基」、R^{a4}が炭化水素基でありR^{b4}がヘテロ環基である基を「N-炭化水素-N-ヘテロ環-スルフィナモイルーアミノ基」、R^{a4}及びR^{b4}が一緒にになって、それらが結合している窒素原子と共に環状アミノ基である基を「環状アミノ-スルフィニルーアミノ基」と称する。

式(ω-17D)で表される基の中で、R^{a4}が炭化水素基である基を「炭化水素-オキシスルホニルーアミノ基」、R^{a4}がヘテロ環基である基を「ヘテロ環-オキシスルホニルーアミノ基」と称する。

式(ω-18D)で表される基の中で、R^{a4}が炭化水素基である基を「炭化水素-オキシスルフィニルーアミノ基」、R^{a4}がヘテロ環基である基を「ヘテロ環-オキシスルフィニルーアミノ基」と称する。

式(ω-19D)で表される基の中で、R^{a4}及びR^{b4}が炭化水素基である基を「O, O'-ジ(炭化水素)-ホスホノーアミノ基」、R^{a4}及びR^{b4}がヘテロ環基である基を「O, O'-ジ(ヘテロ環)-ホスホノーアミノ基」、R^{a4}が炭化水素基でありR^{b4}がヘテロ環基である基を「O-炭化水素-O'-ヘテロ環-ホスホノーアミノ基」と称する。

式(ω-20D)で表される基の中で、R^{a4}が炭化水素基である基を「炭化水素-スルホニルーアミノ基」、R^{a4}がヘテロ環基である基を「ヘテロ環-スルホニルーアミノ基」と称する。

式(ω-21D)で表される基の中で、R^{a4}が炭化水素基である基を「炭化水素-スルフィニルーアミノ基」、R^{a4}がヘテロ環基である基を「ヘテロ環-スルフィニルーアミノ基」と称する。

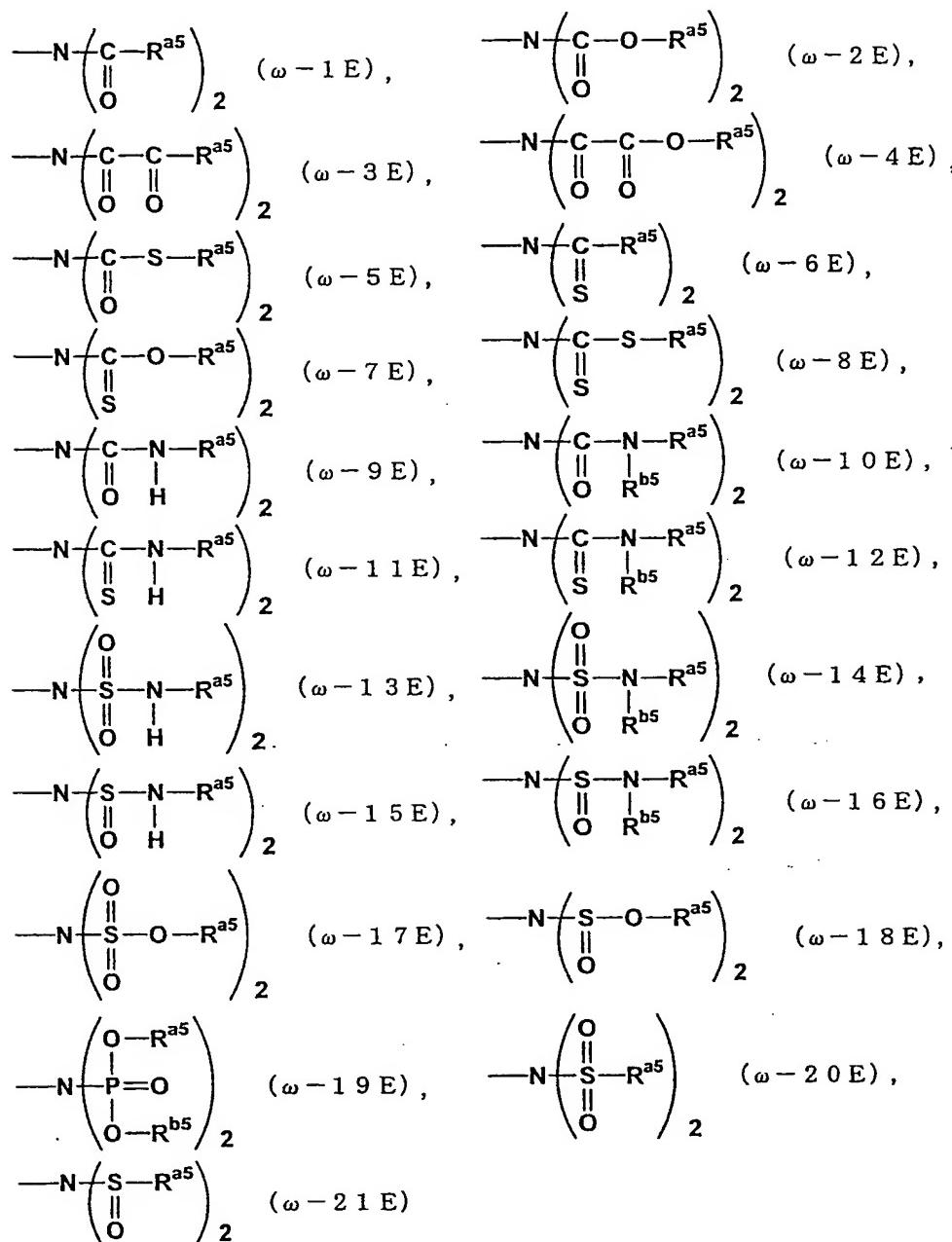
上記式(ω-1D)乃至(ω-21D)で表される基における「炭化水素」とし

ては、上記「炭化水素基」と同様の基が挙げられる。例えば、式($\omega - 1 D$)で表される「炭化水素-カルボニル-アミノ基」としては、アルキル-カルボニル-アミノ基、アルケニル-カルボニル-アミノ基、アルキニル-カルボニル-アミノ基、シクロアルキル-カルボニル-アミノ基、シクロアルケニル-カルボニル-アミノ基、シクロアルカンジエニル-カルボニル-アミノ基、シクロアルキル-アルキル-カルボニル-アミノ基等の脂肪族炭化水素-カルボニル-アミノ基；アリール-カルボニル-アミノ基；アラルキル-カルボニル-アミノ基；架橋環式炭化水素-カルボニル-アミノ基；スピロ環式炭化水素-カルボニル-アミノ基；テルペン系炭化水素-カルボニル-アミノ基が挙げられる。以下、式($\omega - 2 D$)乃至($\omega - 21 D$)で表される基も同様である。

上記式($\omega - 1 D$)乃至($\omega - 21 D$)で表される基における「ヘテロ環」としては、上記「ヘテロ環基」と同様の基が挙げられる。例えば、式($\omega - 1 D$)で表される「ヘテロ環-カルボニル-アミノ基」としては、例えば、単環式ヘテロアリール-カルボニル-アミノ基、縮合多環式ヘテロアリール-カルボニル-アミノ基、単環式非芳香族ヘテロ環-カルボニル-アミノ基、縮合多環式非芳香族ヘテロ環-カルボニル-アミノ基が挙げられる。以下、式($\omega - 2 D$)乃至($\omega - 21 D$)で表される基も同様である。

上記式($\omega - 10 D$)乃至($\omega - 16 D$)で表される基における「環状アミノ」としては、上記「環状アミノ基」と同様の基が挙げられる。

「ジ(アシル)-アミノ基」としては、「アミノ基」の2つの水素原子が、上記「置換基を有していてもよい」の「置換基」の定義における「アシル基」で置換された基が挙げられ、例えば、ジ(ホルミル)-アミノ基、ジ(グリオキシロイル)-アミノ基、ジ(チオホルミル)-アミノ基、ジ(カルバモイル)-アミノ基、ジ(チオカルバモイル)-アミノ基、ジ(スルファモイル)-アミノ基、ジ(スルフィナモイル)-アミノ基、ジ(カルボキシ)-アミノ基、ジ(スルホ)-アミノ基、ジ(ホスホノ)-アミノ基、及び下記式：



(式中、 $R^{\alpha 5}$ 及び $R^{\beta 5}$ は、同一又は異なって、水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基、又は置換基を有していてもよいヘテロ環基を表すか、あるいは $R^{\alpha 5}$ 及び $R^{\beta 5}$ が一緒になって、それらが結合している窒素原子と共に、置換基を有していてもよい環状アミノ基を表す) で表される基があげられる
上記「ジ(アシル)-アミノ基」の定義において、
式 ($\omega - 1 \text{ E}$) で表される基で、 $R^{\alpha 5}$ が炭化水素基である基を「ビス(炭化水素

—カルボニル) —アミノ基」、R^{a5}がヘテロ環基である基を「ビス(ヘテロ環—カルボニル) —アミノ基」と称する。

式(ω-2 E)で表される基で、R^{a5}が炭化水素基である基を「ビス(炭化水素—オキシカルボニル) —アミノ基」、R^{a5}がヘテロ環基である基を「ビス(ヘテロ環—オキシカルボニル) —アミノ基」と称する。

式(ω-3 E)で表される基で、R^{a5}が炭化水素基である基を「ビス(炭化水素—カルボニルカルボニル) —アミノ基」、R^{a5}がヘテロ環基である基を「ビス(ヘテロ環—カルボニルカルボニル) —アミノ基」と称する。

式(ω-4 E)で表される基で、R^{a5}が炭化水素基である基を「ビス(炭化水素—オキシカルボニルカルボニル) —アミノ基」、R^{a5}がヘテロ環基である基を「ビス(ヘテロ環—オキシカルボニルカルボニル) —アミノ基」と称する。

式(ω-5 E)で表される基で、R^{a5}が炭化水素基である基を「ビス(炭化水素—スルファニルカルボニル) —アミノ基」、R^{a5}がヘテロ環基である基を「ビス(ヘテロ環—スルファニルカルボニル) —アミノ基」と称する。

式(ω-6 E)で表される基で、R^{a5}が炭化水素基である基を「ビス(炭化水素—チオカルボニル) —アミノ基」、R^{a5}がヘテロ環基である基を「ビス(ヘテロ環—チオカルボニル) —アミノ基」と称する。

式(ω-7 E)で表される基で、R^{a5}が炭化水素基である基を「ビス(炭化水素—オキシチオカルボニル) —アミノ基」、R^{a5}がヘテロ環基である基を「ビス(ヘテロ環—オキシチオカルボニル) —アミノ基」と称する。

式(ω-8 E)で表される基で、R^{a5}が炭化水素基である基を「ビス(炭化水素—スルファニルチオカルボニル) —アミノ基」、R^{a5}がヘテロ環基である基を「ビス(ヘテロ環—スルファニルチオカルボニル) —アミノ基」と称する。

式(ω-9 E)で表される基で、R^{a5}が炭化水素基である基を「ビス(N—炭化水素カルバモイル) アミノ基」、R^{a5}がヘテロ環基である基を「ビス(N—ヘテロ環カルバモイル) —アミノ基」と称する。

式(ω-10 E)で表される基で、R^{a5}及びR^{b5}が炭化水素基である基を「ビス

[N, N-ジ(炭化水素)カルバモイル]アミノ基、R^{a5}及びR^{b5}がヘテロ環基である基を「ビス[N, N-ジ(ヘテロ環)カルバモイル]アミノ基」、R^{a5}が炭化水素基でありR^{b5}がヘテロ環基である基を「ビス(N-炭化水素-N-ヘテロ環カルバモイル)アミノ基」、R^{a5}及びR^{b5}が一緒になって、それらが結合している窒素原子と共に環状アミノ基である基を「ビス(環状アミノカルボニル)アミノ基」と称する。

式(ω-11E)で表される基で、R^{a5}が炭化水素基である基を「ビス(N-炭化水素-チオカルバモイル)アミノ基」、R^{a5}がヘテロ環基である基を「ビス(N-ヘテロ環-チオカルバモイル)アミノ基」と称する。

式(ω-12E)で表される基で、R^{a5}及びR^{b5}が炭化水素基である基を「ビス[N, N-ジ(炭化水素)チオカルバモイル]アミノ基」、R^{a5}及びR^{b5}がヘテロ環基である基を「ビス[N, N-ジ(ヘテロ環)チオカルバモイル]アミノ基」、R^{a5}が炭化水素基でありR^{b5}がヘテロ環基である基を「ビス(N-炭化水素-N-ヘテロ環チオカルバモイル)アミノ基」、R^{a5}及びR^{b5}が一緒になって、それらが結合している窒素原子と共に環状アミノ基である基を「ビス(環状アミノチオカルボニル)アミノ基」と称する。

式(ω-13E)で表される基で、R^{a5}が炭化水素基である基を「ビス(N-炭化水素-スルファモイル)アミノ基」、R^{a5}がヘテロ環基である基を「ビス(N-ヘテロ環-スルファモイル)アミノ基」と称する。

式(ω-14E)で表される基で、R^{a5}及びR^{b5}が炭化水素基である基を「ビス[N, N-ジ(炭化水素)スルファモイル]アミノ基」、R^{a5}及びR^{b5}がヘテロ環基である基を「ビス[N, N-ジ(ヘテロ環)スルファモイル]アミノ基」、R^{a5}が炭化水素基でありR^{b5}がヘテロ環基である基を「ビス(N-炭化水素-N-ヘテロ環スルファモイル)アミノ基」、R^{a5}及びR^{b5}が一緒になって、それらが結合している窒素原子と共に環状アミノ基である基を「ビス(環状アミノスルホニル)アミノ基」と称する。

式(ω-15E)で表される基で、R^{a5}が炭化水素基である基を「ビス(N-

化水素ースルフィナモイル) -アミノ基」、R^{a5}がヘテロ環基である基を「ビス(N-ヘテロ環ースルフィナモイル) -アミノ基」と称する。

式(ω-16E)で表される基で、R^{a5}及びR^{b5}が炭化水素基である基を「ビス[N, N-ジ(炭化水素)ースルフィナモイル] -アミノ基」、R^{a5}及びR^{b5}がヘテロ環基である基を「ビス[N, N-ジ(ヘテロ環)ースルフィナモイル] -アミノ基」、R^{a5}が炭化水素基でありR^{b5}がヘテロ環基である基を「ビス(N-炭化水素-N-ヘテロ環ースルフィナモイル) -アミノ基」、R^{a5}及びR^{b5}が一緒になって、それらが結合している窒素原子と共に環状アミノ基である基を「ビス(環状アミノースルフィニル) -アミノ基」と称する。

式(ω-17E)で表される基で、R^{a5}が炭化水素基である基を「ビス(炭化水素-オキシースルホニル) -アミノ基」、R^{a5}がヘテロ環基である基を「ビス(ヘテロ環-オキシースルホニル) -アミノ基」と称する。

式(ω-18E)で表される基で、R^{a5}が炭化水素基である基を「ビス(炭化水素-オキシースルフィニル) -アミノ基」、R^{a5}がヘテロ環基である基を「ビス(ヘテロ環-オキシースルフィニル) -アミノ基」と称する。

式(ω-19E)で表される基で、R^{a5}及びR^{b5}が炭化水素基である基を「ビス[O, O' -ジ(炭化水素)-ホスホノ] -アミノ基」、R^{a5}及びR^{b5}がヘテロ環基である基を「ビス[O, O' -ジ(ヘテロ環)-ホスホノ] -アミノ基」、R^{a5}が炭化水素基でありR^{b5}がヘテロ環基である基を「ビス(O-炭化水素-O' -ヘテロ環-ホスホノ) -アミノ基」と称する。

式(ω-20E)で表される基で、R^{a5}が炭化水素基である基を「ビス(炭化水素ースルホニル) -アミノ基」、R^{a5}がヘテロ環基である基を「ビス(ヘテロ環-スルホニル) -アミノ基」と称する。

式(ω-21E)で表される基で、R^{a5}が炭化水素基である基を「ビス(炭化水素ースルフィニル) -アミノ基」、R^{a5}がヘテロ環基である基を「ビス(ヘテロ環-スルフィニル) -アミノ基」と称する。

上記式(ω-1E)乃至(ω-21E)で表される基における「炭化水素」とし

ては、上記「炭化水素基」と同様の基が挙げられる。例えば、式(ω-1E)で表される「ビス(炭化水素カルボニル)-アミノ基」としては、ビス(アルキルカルボニル)-アミノ基、ビス(アルケニルカルボニル)-アミノ基、ビス(アルキニルカルボニル)-アミノ基、ビス(シクロアルキルカルボニル)-アミノ基、ビス(シクロアルケニルカルボニル)-アミノ基、ビス(シクロアルキルアルキルカルボニル)-アミノ基等のビス(脂肪族炭化水素カルボニル)-アミノ基；ビス(アリールカルボニル)-アミノ基；ビス(アラルキルカルボニル)-アミノ基；ビス(架橋環式炭化水素カルボニル)-アミノ基；ビス(スピロ環式炭化水素カルボニル)-アミノ基；ビス(テルペン系炭化水素カルボニル)-アミノ基が挙げられる。以下、式(ω-2E)乃至(ω-21E)で表される基も同様である。

上記式(ω-1E)乃至(ω-21E)で表される基における「ヘテロ環」としては、上記「ヘテロ環基」と同様の基が挙げられる。例えば、式(ω-1E)で表される「ビス(ヘテロ環カルボニル)-アミノ基」としては、例え、ビス(単環式ヘテロアリールカルボニル)-アミノ基、ビス(縮合多環式ヘテロアリールカルボニル)-アミノ基、ビス(単環式非芳香族ヘテロ環カルボニル)-アミノ基、ビス(縮合多環式非芳香族ヘテロ環カルボニル)-アミノ基が挙げられる。以下、式(ω-2E)乃至(ω-21E)で表される基も同様である。

上記式(ω-10E)乃至(ω-16E)で表される基における「環状アミノ」としては、上記「環状アミノ基」と同様の基が挙げられる。

上記「アシルアミノ基」及び「ジ(アシル)-アミノ基」を総称して、「アシル置換アミノ基」と称する。また、上記「N-炭化水素アミノ基」、「N,N-ジ(炭化水素)-アミノ基」、「N-ヘテロ環アミノ基」、「N-炭化水素-N-ヘテロ環アミノ基」、「環状アミノ基」、「アシルアミノ基」、及び「ジ(アシル)-アミノ基」を総称して、「置換アミノ基」と称する。

以下、上記一般式(I)で表される化合物について具体的に説明する。

上記一般式（I）において、Aとしては、水素原子又はアセチル基を挙げることができ、好適には水素原子である。

環Zの定義における「式-O-A（式中、Aは上記定義と同義である）及び式-CONH-E（式中、Eは上記定義と同義である）で表される基の他にさらに置換基を有していてもよいアレーン」の「アレーン」としては、単環式又は縮合多環式芳香族炭化水素が挙げられ、例えば、ベンゼン環、ナフタレン環、アンラセン環、フェナントレン環、アセナフチレン環等が挙げられる。好適には、ベンゼン環、ナフタレン環等のC₆～C₁₀のアレーンであり、さらに好適には、ベンゼン環及びナフタレン環であり、最も好適には、ベンゼン環である。

上記環Zの定義における「式-O-A（式中、Aは上記定義と同義である）及び式-CONH-E（式中、Eは上記定義と同義である）で表される基の他にさらに置換基を有していてもよいアレーン」の「置換基」としては、上記「置換基を有していてもよい」の定義における「置換基」と同様の基が挙げられる。該置換基のアレーン上での置換位置は特に限定されない。また、該置換基が2個以上存在する場合、それらは同一であっても異なっていてもよい。

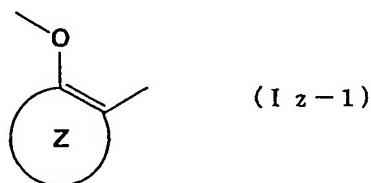
上記環Zの定義における「式-O-A（式中、Aは上記定義と同義である）及び式-CONH-E（式中、Eは上記定義と同義である）で表される基の他にさらに置換基を有していてもよいアレーン」が「式-O-A（式中、Aは上記定義と同義である）及び式-CONH-E（式中、Eは上記定義と同義である）で表される基の他にさらに置換基を有していてもよいベンゼン環」である場合、好適には、「式-O-A（式中、Aは上記定義と同義である）及び式-CONH-E（式中、Eは上記定義と同義である）で表される基の他に更に1ないし3個の置換基を有するベンゼン環」であり、更に好適には、「式-O-A（式中、Aは上記定義と同義である）及び式-CONH-E（式中、Eは上記定義と同義である）で表される基の他に更に1個の置換基を有するベンゼン環」である。このとき、該置換基としては、好適には、下記「置換基群γ-1z」から選択される基であり、更に好適には、ハロゲン原子及びtert-ブチル基[(1,1-ジメチル)エチ

ル基] であり、最も好適には、ハロゲン原子である。

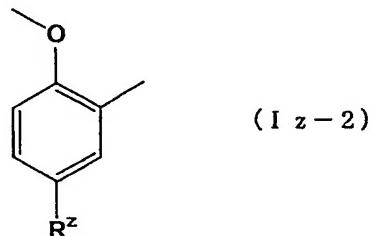
[置換基群 $\gamma - 1_z$] ハロゲン原子、ニトロ基、シアノ基、ヒドロキシ基、メトキシ基、メチル基、イソプロピル基、tert-ブチル基、1, 1, 3, 3-テトラメチルブチル基、2-フェニルエテン-1-イル基、2, 2-ジシアノエテン-1-イル基、2-シアノ-2-(メトキシカルボニル)エテン-1-イル基、2-カルボキシ-2-シアノエテン-1-イル基、エチニル基、フェニルエチニル基、(トリメチルシリル)エチニル基、トリフルオロメチル基、ペンタフルオロエチル基、フェニル基、4-(トリフルオロメチル)フェニル基、4-フルオロフェニル基、2, 4-ジフルオロフェニル基、2-フェネチル基、1-ヒドロキシエチル基、1-(メトキシイミノ)エチル基、1-[(ベンジルオキシ)イミノ]エチル基、2-チエニル基[チオフェン-2-イル基]、3-チエニル基[チオフェン-3-イル基]、1-ピロリル基[ピロール-1-イル基]、2-メチルチアゾール-4-イル基、イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-2-イル基、2-ピリジル基[ピリジン-2-イル基]、アセチル基、イソブチリル基、ピペリジノカルボニル基、4-ベンジルピペリジノカルボニル基、(ピロール-1-イル)スルホニル基、カルボキシ基、メトキシカルボニル基、N-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]カルバモイル基、N, N-ジメチルカルバモイル基、スルファモイル基、N, N-ジメチルスルファモイル基、アミノ基、N, N-ジメチルアミノ基、アセチルアミノ基、ベンゾイルアミノ基、メタンスルホニルアミノ基、ベンゼンスルホニルアミノ基、3-フェニルウレイド基、(3-フェニル)チオウレイド基、(4-ニトロフェニル)ジアゼニル基、{[4-(ピリジン-2-イル)スルファモイル]フェニル}ジアゼニル基

上記環Zの定義における「式-O-A (式中、Aは上記定義と同義である) 及び式-CO NH-E (式中、Eは上記定義と同義である) で表される基の他にさらに置換基を有していてもよいアレーン」が「式-O-A (式中、Aは上記定義と同義である) 及び式-CO NH-E (式中、Eは上記定義と同義である) で表さ

れる基の他にさらに置換基を有していてもよいベンゼン環」である場合、該置換基が1個であり、一般式(I)における環Zを含む下記部分構造式(Iz-1)：



が下記式(Iz-2)：



で表される場合のR^zの位置に存在することが最も好ましい。このとき、該置換基をR^zと定義することができる。R^zとしては、好適には、下記「置換基群γ-2z」から選択される基であり、更に好適には、ハロゲン原子及びtert-ブチル基であり、最も好適には、ハロゲン原子である。

[置換基群γ-2z] ハロゲン原子、ニトロ基、シアノ基、メトキシ基、メチル基、イソプロピル基、tert-ブチル基、1, 1, 3, 3-テトラメチルブチル基、2-フェニルエテン-1-イル基、2, 2-ジシアノエテン-1-イル基、2-カルボキシ-2-シアノエテン-1-イル基、エチニル基、フェニルエチニル基、(トリメチルシリル)エチニル基、トリフルオロメチル基、ペンタフルオロエチル基、フェニル基、4-(トリフルオロメチル)フェニル基、4-フルオロフェニル基、2, 4-ジフルオロフェニル基、2-フェネチル基、1-ヒドロキシエチル基、1-(メトキシイミノ)エチル基、1-[(ベンジルオキシ)イミノ]エチル基、2-チエニル基、3-チエニル基、1-ピロリル基、2-メチルチアゾール-4-イル基、イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-2-イル基、2-ピリジル基、アセチル基、イソブチリル基、ピペリジノカルボニル基、4-ベンジルピペリジノカル

ボニル基、(ピロールー1ーイル)スルホニル基、カルボキシ基、メトキシカルボニル基、N-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]カルバモイル基、N, N-ジメチルカルバモイル基、スルファモイル基、N-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]スルファモイル基、N, N-ジメチルスルファモイル基、アミノ基、N, N-ジメチルアミノ基、アセチルアミノ基、ベンゾイルアミノ基、メタンスルホニルアミノ基、ベンゼンスルホニルアミノ基、3-フェニルウレイド基、(3-フェニル)チオウレイド基、(4-ニトロフェニル)ジアゼニル基、{[4-(ピリジン-2-イル)スルファモイル]フェニル}ジアゼニル基

上記環Zの定義における「式-O-A（式中、Aは上記定義と同義である）及び式-CONH-E（式中、Eは上記定義と同義である）で表される基の他に更に置換基を有していてもよいアレーン」が「式-O-A（式中、Aは上記定義と同義である）及び式-CONH-E（式中、Eは上記定義と同義である）で表される基の他に更に置換基を有していてもよいナフタレン環」である場合、好適には、ナフタレン環である。

環Zの定義における「式-O-A（式中、Aは上記定義と同義である）及び式-CONH-E（式中、Eは上記定義と同義である）で表される基の他にさらに置換基を有していてもよいヘテロアレーン」の「ヘテロアレーン」としては、環系を構成する原子（環原子）として、酸素原子、硫黄原子及び窒素原子等から選択されたヘテロ原子1ないし3種を少なくとも1個含む单環式又は縮合多環式芳香族複素環が挙げられ、例えば、フラン環、チオフェン環、ピロール環、オキサゾール環、イソオキサゾール環、チアゾール環、イソチアゾール環、イミダゾール環、ピラゾール環、1, 2, 3-オキサジアゾール環、1, 2, 3-チアジアゾール環、1, 2, 3-トリアゾール環、ピリジン環、ピリダジン環、ピリミジン環、ピラジン環、1, 2, 3-トリアジン環、1, 2, 4-トリアジン環、1H-アゼピン環、1, 4-オキセピン環、1, 4-チアゼピン環、ベンゾフラン環、イソベンゾフラン環、ベンゾ[b]チオフェン環、ベンゾ[c]チオフェン環、

インドール環、2H-イソインドール環、1H-インダゾール環、2H-インダゾール環、ベンゾオキサゾール環、1, 2-ベンゾイソオキサゾール環、2, 1-ベンゾイソオキサゾール環、ベンゾチアゾール環、1, 2-ベンゾイソチアゾール環、2, 1-ベンゾイソチアゾール環、1, 2, 3-ベンゾオキサジアゾール環、2, 1, 3-ベンゾオキサジアゾール環、1, 2, 3-ベンゾチアジアゾール環、2, 1, 3-ベンゾチアジアゾール環、1H-ベンゾトリアゾール環、2H-ベンゾトリアゾール環、キノリン環、イソキノリン環、シンノリン環、キナゾリン環、キノキサリン環、フタラジン環、ナフチリジン環、1H-1, 5-ベンゾジアゼピン環、カルバゾール環、 α -カルボリン環、 β -カルボリン環、 γ -カルボリン環、アクリジン環、フェノキサジン環、フェノチアジン環、フェナジン環、フェナントリジン環、フェナントロリン環、チアントレン環、インドリジン環、フェノキサチイン環等の5ないし14員の単環式又は縮合多環式芳香族複素環が挙げられる。好適には、5ないし10員の単環式又は縮合多環式芳香族複素環であり、さらに好適には、チオフェン環、ピリジン環、インドール環、及びキノキサリン環である。

上記環Zの定義における「式-O-A（式中、Aは上記定義と同義である）及び式-C(=O)NH-E（式中、Eは上記定義と同義である）で表される基の他にさらに置換基を有していてもよいヘテロアレーン」の「置換基」としては、上記「置換基を有していてもよい」の定義における「置換基」と同様の基が挙げられる。該置換基のヘテロアレーン上での置換位置は特に限定されない。また、該置換基が2個以上存在する場合、それらは同一であっても異なっていてもよい。

上記環Zの定義における「式-O-A（式中、Aは上記定義と同義である）及び式-C(=O)NH-E（式中、Eは上記定義と同義である）で表される基の他にさらに置換基を有していてもよいヘテロアレーン」の「置換基」としては、好適には、ハロゲン原子である。

Eの定義における「2, 5-ジ置換フェニル基」の「置換基」としては、上記「置換基を有していてもよい」の定義における「置換基」と同様の基が挙げられる。

上記Eの定義における「2, 5-ジ置換フェニル基」の好適な基の具体例としては、下記「置換基群δ-1e」に示す基が挙げられる。

[置換基群δ-1e] 2, 5-ジメトキシフェニル基、2-クロロ-5-(トリフルオロメチル)フェニル基、2, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル基、2-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)フェニル基、2-ニトロ-5-(トリフルオロメチル)フェニル基、2-メチル-5-(トリフルオロメチル)フェニル基、2-メトキシ-5-(トリフルオロメチル)フェニル基、2-メチルスルファニル-5-(トリフルオロメチル)フェニル基、2-(1-ピロリジニル)-5-(トリフルオロメチル)フェニル基、2-モルホリノ-5-(トリフルオロメチル)フェニル基、2, 5-ジクロロフェニル基、2, 5-ビス[(1, 1-ジメチル)エチル]フェニル基、5-[(1, 1-ジメチル)エチル]-2-メトキシフェニル基、4-メトキシビフェニル-3-イル基、2-ブロモ-5-(トリフルオロメチル)フェニル基、2-(2-ナフチルオキシ)-5-(トリフルオロメチル)フェニル基、2-(2, 4-ジクロロフェノキシ)-5-(トリフルオロメチル)フェニル基、2-[4-(トリフルオロメチル)ピペリジン-1-イル]-5-(トリフルオロメチル)フェニル基、2-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)-5-(トリフルオロメチル)フェニル基、2-(2-メトキシフェノキシ)-5-(トリフルオロメチル)フェニル基、2-(4-クロロ-3, 5-ジメチルフェノキシ)-5-(トリフルオロメチル)フェニル基、2-(4-メチルフェノキシ)-5-(トリフルオロメチル)フェニル基、2-(4-クロロフェノキシ)-5-(トリフルオロメチル)フェニル基、5-イソプロピル-2-メチルフェニル基、2, 5-ジエトキシフェニル基、2, 5-ジメチルフェニル基、5-クロロ-2-シアノ基、5-ジエチルスルファモイル-2-メトキシフェニル基、2-クロロ-5-ニトロフェニル基、2-メトキシ-5-(フェニルカルバモイル)フェニル基、5-アセチルアミノ-2-メトキシフェニル基、5-メトキシ-2-メチルフェニル基、2, 5-ジブトキシフェニル基、2, 5-ジイソペン

チルオキシ基、5-カルバモイル-2-メトキシフェニル基、5-[(1, 1-ジメチル)プロピル]-2-フェノキシフェニル基、2-ヘキシリオキシー-5-メタンスルホニル基、5-[(2, 2-ジメチル)プロピオニル]-2-メチルフェニル基、5-メトキシー-2-(1-ピロリル)フェニル基、5-クロロ-2-(p-トルエンスルホニル)フェニル基、2-クロロ-5-(p-トルエンスルホニル)フェニル基、2-フルオロー-5-メタンスルホニル基、2-メトキシー-5-フェノキシ基、2-メトキシー-5-(1-メチル-1-フェニルエチル)フェニル基、5-モルホリノ-2-ニトロフェニル基、5-フルオロー-2-(1-イミダゾリル)フェニル基、2-ブチル-5-ニトロフェニル基、5-[(1, 1-ジメチル)プロピル]-2-ヒドロキシフェニル基、2-メトキシー-5-メチルフェニル基、2, 5-ジフルオロフェニル基、2-ベンゾイル-5-メチルフェニル基、2-(4-シアノフェノキシ)-5-(トリフルオロメチル)フェニル基、2-(4-メトキシフェノキシ)-5-(トリフルオロメチル)フェニル基
上記Eの定義における「2, 5-ジ置換フェニル基」としては、更に好適には、「2, 5-ジ置換フェニル基（但し、該置換基の少なくとも1個はトリフルオロメチル基である）」であり、特に更に好適には、下記「置換基群δ-2e」から選択される基であり、最も好適には、2, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル基である。

[置換基群δ-2e] 2-クロロ-5-(トリフルオロメチル)フェニル基、2, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル基、2-フルオロー-5-(トリフルオロメチル)フェニル基、2-ニトロ-5-(トリフルオロメチル)フェニル基、2-メチル-5-(トリフルオロメチル)フェニル基、2-メトキシー-5-(トリフルオロメチル)フェニル基、2-メチルスルファニル-5-(トリフルオロメチル)フェニル基、2-(1-ピロリジニル)-5-(トリフルオロメチル)フェニル基、2-モルホリノ-5-(トリフルオロメチル)フェニル基、2-ブロモ-5-(トリフルオロメチル)フェニル基、2-(2-ナフチルオキシ)-5-(トリフルオロメチル)フェニル基、2-(2, 4-ジクロロフェノキシ)

– 5 – (トリフルオロメチル) フェニル基、2 – [4 – (トリフルオロメチル)
ピペリジン–1–イル] – 5 – (トリフルオロメチル) フェニル基、2 – (2,
2 – トリフルオロエトキシ) – 5 – (トリフルオロメチル) フェニル基、2 –
(2–メトキシフェノキシ) – 5 – (トリフルオロメチル) フェニル基、2 –
(4–クロロ–3, 5–ジメチルフェノキシ) – 5 – (トリフルオロメチル) フ
ェニル基、2 – ピペリジノ – 5 – (トリフルオロメチル) フェニル基、2 – (4
–メチルフェノキシ) – 5 – (トリフルオロメチル) フェニル基、2 – (4–クロ
ロフェノキシ) – 5 – (トリフルオロメチル) フェニル基、2 – (4–シアノ
フェノキシ) – 5 – (トリフルオロメチル) フェニル基、2 – (4–メトキシフ
ェノキシ) – 5 – (トリフルオロメチル) フェニル基

Eの定義における「3, 5–ジ置換フェニル基」の「置換基」としては、上記「置
換基を有していてもよい」の定義における「置換基」と同様の基が挙げられる。
上記Eの定義における「3, 5–ジ置換フェニル基」の好適な基の具体例として
は、下記「置換基群 δ – 3 e」に示す基が挙げられる。

[置換基群 δ – 3 e] 3, 5–ビス(トリフルオロメチル) フェニル基、3, 5
–ジクロロフェニル基、3, 5–ビス[(1, 1–ジメチル) エチル] フェニル基、
3–フルオロー–5 – (トリフルオロメチル) フェニル基、3–ブロモ–5 – (ト
リフルオロメチル) フェニル基、3–メトキシ–5 – (トリフルオロメチル) フ
ェニル基、3, 5–ジフルオロフェニル基、3, 5–ジニトロフェニル基、3,
5–ジメチルフェニル基、3, 5–ジメトキシフェニル基、3, 5–ビス(メト
キシカルボニル) フェニル基、3–メトキシカルボニル–5 – (トリフルオロメ
チル) フェニル基、3–カルボキシ–5 – (トリフルオロメチル) フェニル基、
3, 5–ジカルボキシフェニル基

上記Eの定義における「3, 5–ジ置換フェニル基」としては、更に好適には、
「3, 5–ジ置換フェニル基(但し、該置換基の少なくとも1個はトリフルオロ
メチル基である)」であり、特に更に好適には、下記「置換基群 δ – 4 e」から選
択される基であり、最も好適には、3, 5–ビス(トリフルオロメチル) フェニ

ル基である。

[置換基群 δ - 4 e] 3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル基、3-フルオロー-5-(トリフルオロメチル)フェニル基、3-ブロモ-5-(トリフルオロメチル)フェニル基、3-メトキシ-5-(トリフルオロメチル)フェニル基、3-メトキシカルボニル-5-(トリフルオロメチル)フェニル基、3-カルボキシ-5-(トリフルオロメチル)フェニル基

Eの定義における「置換基を有していてもよい単環式若しくは縮合多環式ヘテロアリール基（ただし、該ヘテロアリール基が、①式(I)中の-CO NH-基に直結する環がベンゼン環である縮合多環式ヘテロアリール基、②無置換のチアゾール-2-イル基、及び③無置換のベンゾチアゾール-2-イル基である場合を除く）」の「置換基」としては、上記「置換基を有していてもよい」の定義における「置換基」と同様の基が挙げられる。該置換基のヘテロアリール基上での置換位置は特に限定されない。また、該置換基が2個以上存在する場合、それらは同一であっても異なっていてもよい。

上記Eの定義における「置換基を有していてもよい単環式若しくは縮合多環式ヘテロアリール基」の「単環式ヘテロアリール基」としては、上記「ヘテロ環基」の定義における「単環式ヘテロアリール基」と同様の基が挙げられる。

上記Eの定義における「置換基を有していてもよい単環式若しくは縮合多環式ヘテロアリール基」の「縮合多環式ヘテロアリール基」としては、上記「ヘテロ環基」の定義における「縮合多環式ヘテロアリール基」と同様の基が挙げられる。

上記Eの定義における「置換基を有していてもよい単環式若しくは縮合多環式ヘテロアリール基」としては、①一般式(I)中の-CO NH-基に直結する環がベンゼン環である縮合多環式ヘテロアリール基、②無置換のチアゾール-2-イル基、及び③無置換のベンゾチアゾール-2-イル基は除く。

上記Eの定義における「置換基を有していてもよい単環式若しくは縮合多環式ヘテロアリール基」の「単環式若しくは縮合多環式ヘテロアリール基」としては、好適には、5ないし10員の単環式若しくは縮合多環式ヘテロアリール基であり、

このとき、好適な基の具体例としては、チアゾリル基、チエニル基、ピラゾリル基、オキサゾリル基、1, 3, 4-チアジアゾリル基、ピリジル基、ピリミジニル基、ピラジニル基、及びキノリル基である。

上記Eの定義における「置換基を有していてもよい単環式若しくは縮合多環式ヘテロアリール基」の「単環式若しくは縮合多環式ヘテロアリール基」としては、更に好適には、5員の単環式ヘテロアリール基であり、特に更に好適には、チアゾリル基、チエニル基、ピラゾリル基、オキサゾリル基、及び1, 3, 4-チアジアゾリル基であり、最も好適には、チアゾリル基である。

ここで、上記Eの定義における「置換基を有していてもよい単環式若しくは縮合多環式ヘテロアリール基」としては、「無置換のチアゾール-2-イル基は除く」ので、該「置換基を有していてもよい単環式若しくは縮合多環式ヘテロアリール基」としては、最も好適には、置換チアゾリル基である。

上記Eの定義における「置換基を有していてもよい単環式若しくは縮合多環式ヘテロアリール基」が「置換チアゾリル基」である場合、好適には、「モノ置換チアゾール-2-イル基」、及び「ジ置換チアゾール-2-イル基」であり、更に好適には、「ジ置換チアゾール-2-イル基」である。

上記Eの定義における「置換基を有していてもよい単環式若しくは縮合多環式ヘテロアリール基」が「ジ置換チアゾール-2-イル基」である場合、特に更に好適には、下記「置換基群δ-5e」から選択される基であり、最も好適には、4-[(1, 1-ジメチル)エチル]-5-[(2, 2-ジメチル)プロピオニル]チアゾール-2-イル基である。

[置換基群δ-5e] 5-ブロモ-4-[(1, 1-ジメチル)エチル]チアゾール-2-イル基、5-ブロモ-4-[(トリフルオロメチル)チアゾール-2-イル基、5-シアノ-4-[(1, 1-ジメチル)エチル]チアゾール-2-イル基、5-メチルチアゾール-2-イル基、4, 5-ジメチルチアゾール-2-イル基、5-メチル-4-フェニルチアゾール-2-イル基、5-(4-フルオロフェニル)-4-メチルチアゾール-2-イル基、4-メチル-5-[3-(トリフル

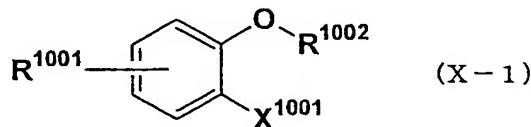
オロメチル) フェニル] チアゾール-2-イル基、4-[(1, 1-ジメチル) エチル]-5-エチルチアゾール-2-イル基、4-エチル-5-フェニルチアゾール-2-イル基、4-イソプロピル-5-フェニルチアゾール-2-イル基、4-ブチル-5-フェニルチアゾール-2-イル基、4-[(1, 1-ジメチル) エチル]-5-[(2, 2-ジメチル) プロピオニル] チアゾール-2-イル基、4-[(1, 1-ジメチル) エチル]-5-(エトキシカルボニル) チアゾール-2-イル基、4-[(1, 1-ジメチル) エチル]-5-ピペリジノチアゾール-2-イル基、4-[(1, 1-ジメチル) エチル]-5-モルホリノチアゾール-2-イル基、4-[(1, 1-ジメチル) エチル]-5-(4-メチルピペラジン-1-イル) チアゾール-2-イル基、4-[(1, 1-ジメチル) エチル]-5-(4-フェニルピペラジン-1-イル) チアゾール-2-イル基、5-カルボキシメチル-4-フェニルチアゾール-2-イル基、4, 5-ジフェニルチアゾール-2-イル基、4-ベンジル-5-フェニルチアゾール-2-イル基、5-フェニル-4-(トリフルオロメチル) チアゾール-2-イル基、5-アセチル-4-フェニルチアゾール-2-イル基、5-ベンゾイル-4-フェニルチアゾール-2-イル基、5-エトキシカルボニル-4-(ペンタフルオロフェニル) チアゾール-2-イル基、5-メチルカルバモイル-4-フェニルチアゾール-2-イル基、5-エチルカルバモイル-4-フェニルチアゾール-2-イル基、5-(2-フェニルエチル) カルバモイル-4-フェニルチアゾール-2-イル基、5-エトキシカルボニル-4-(トリフルオロメチル) チアゾール-2-イル基、5-カルボキシ-4-[(1, 1-ジメチル) エチル] チアゾール-2-イル基、5-(エトキシカルボニル) メチル-4-フェニルチアゾール-2-イル基、5-カルボキシ-4-フェニルチアゾール-2-イル基、5-プロピルカルバモイル-4-フェニルチアゾール-2-イル基

上記Eの定義における「置換基を有していてもよい単環式若しくは縮合多環式へ

テロアリール基」が「モノ置換チアゾール-2-イル基」である場合、好適な基の具体例としては、下記「置換基群 δ-6 e」に示す基が挙げられる。

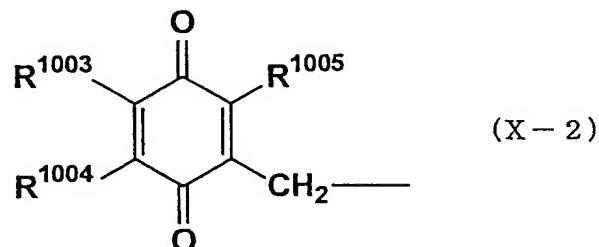
[置換基群 δ-6 e] 4-[(1, 1-ジメチル) エチル] チアゾール-2-イル基、4-フェニルチアゾール-2-イル基、4-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル) フェニル] チアゾール-2-イル基、4-(2, 4-ジクロロフェニル) チアゾール-2-イル基、4-(3, 4-ジクロロフェニル) チアゾール-2-イル基、4-[4-(トリフルオロメチル) フェニル] チアゾール-2-イル基、4-(2, 5-ジフルオロフェニル) チアゾール-2-イル基、4-(4-メトキシフェニル) チアゾール-2-イル基、4-[3-(トリフルオロメチル) フェニル] チアゾール-2-イル基、4-(ペンタフルオロフェニル) チアゾール-2-イル基

上記一般式(I)で表される化合物としては、好適には、「下記一般式(X-1)で表される置換安息香酸誘導体」以外の化合物である。

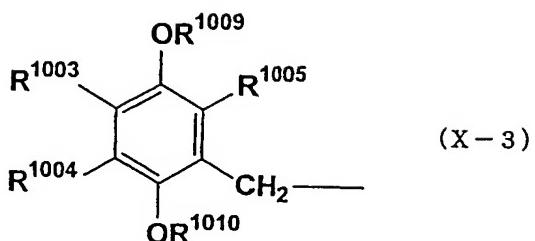


(式中、

R¹⁰⁰¹は、下記の一般式(X-2)：



または、下記の一般式(X-3)：



(式中、R¹⁰⁰³、R¹⁰⁰⁴およびR¹⁰⁰⁵は各々独立に水素原子、炭素数1～6のアルキル基または炭素数1～6のアルコキシ基であり、R¹⁰⁰⁹およびR¹⁰¹⁰は各々独立に水素原子、炭素数1～6のアルキル基または炭素数2～11のアシル基を示す) であり；

R¹⁰⁰²は、水素原子、置換されていてもよい炭素数1～6の低級アルキル基、置換されていてもよい炭素数6～12のアリール基、置換されていてもよい炭素数4～11のヘテロアリール基、置換されていてもよい炭素数7～14のアラルキル基、置換されていてもよい炭素数5～13のヘテロアリールアルキル基を示すか、あるいは炭素数2～11のアシル基であり；

X¹⁰⁰¹は、エステル化またはアミド化されていてもよいカルボキシル基を示す。) 上記一般式(I)で表される化合物は塩を形成することができる。薬理学的に許容される塩としては、酸性基が存在する場合には、例えば、リチウム塩、ナトリウム塩、カリウム塩、マグネシウム塩、カルシウム塩等の金属塩、又はアンモニウム塩、メチルアンモニウム塩、ジメチルアンモニウム塩、トリメチルアンモニウム塩、ジシクロヘキシルアンモニウム塩等のアンモニウム塩をあげることができ、塩基性基が存在する場合には、例えば、塩酸塩、臭酸塩、硫酸塩、硝酸塩、リン酸塩等の鉱酸塩、あるいはメタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、パラトールエンスルホン酸塩、酢酸塩、プロピオン酸塩、酒石酸塩、フマール酸塩、マレイン酸塩、リンゴ酸塩、シュウ酸塩、コハク酸塩、クエン酸塩、安息香酸塩、マンデル酸塩、ケイ皮酸塩、乳酸塩等の有機酸塩をあげることができる。グリシンなどのアミノ酸と塩を形成する場合もある。本発明の医薬の有効成分としては、薬学的に許容される塩も好適に用いることができる。

上記一般式(I)で表される化合物又はその塩は、水和物又は溶媒和物として存

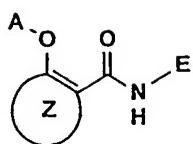
在する場合もある。本発明の医薬の有効成分としては、上記のいずれの物質を用いてもよい。さらに一般式（I）で表される化合物は1以上の不斉炭素を有する場合があり、光学活性体やジアステレオマーなどの立体異性体として存在する場合がある。本発明の医薬の有効成分としては、純粹な形態の立体異性体、光学対掌体又はジアステレオマーの任意の混合物、ラセミ体などを用いてもよい。

また、一般式（I）で表される化合物が例えば2-ヒドロキシピリジン構造を有する場合、その互変異性体（tautomer）である2-ピリドン構造として存在する場合がある。本発明の医薬の有効成分としては、純粹な形態の互変異性体又はそれらの混合物を用いてもよい。また、一般式（I）で表される化合物がオレフィン性の二重結合を有する場合には、その配置はZ配置又はE配置のいずれでもよく、本発明の医薬の有効成分としてはいずれかの配置の幾何異性体又はそれらの混合物を用いてもよい。

本発明の医薬の有効成分として一般式（I）に包含される化合物を以下に例示するが、本発明の医薬の有効成分は下記の化合物に限定されることはない。

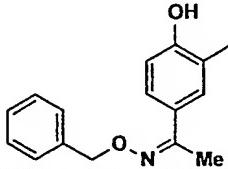
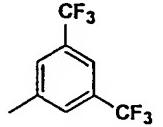
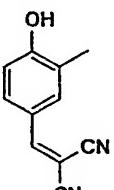
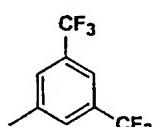
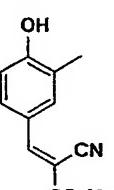
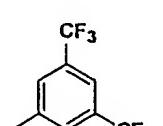
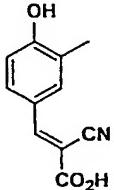
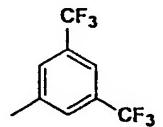
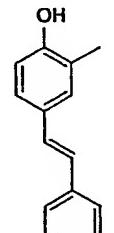
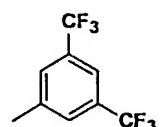
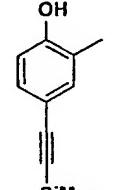
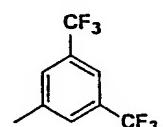
なお、下記表において用いられる略語の意味は下記の通りである。

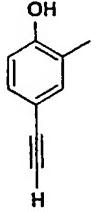
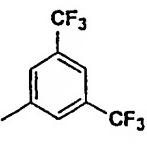
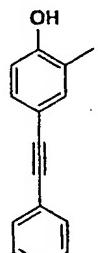
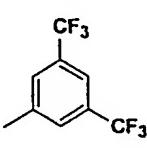
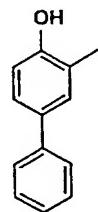
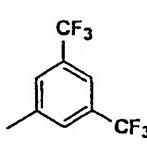
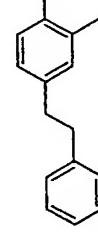
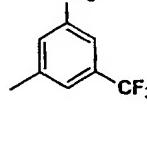
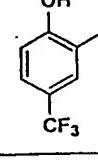
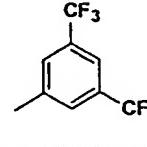
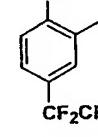
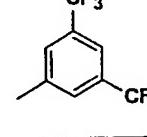
Me：メチル基、Et：エチル基。

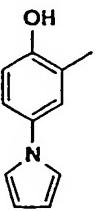
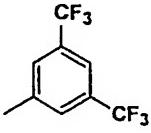
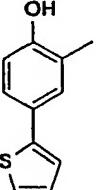
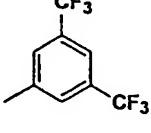
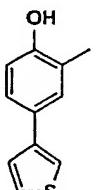
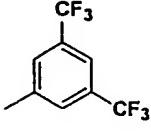
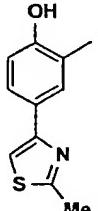
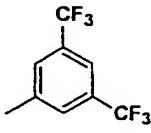
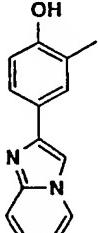
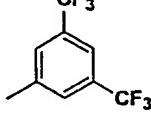
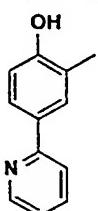
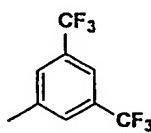


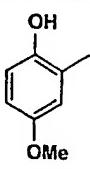
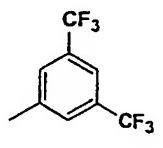
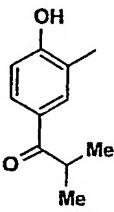
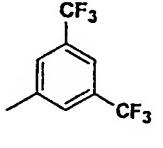
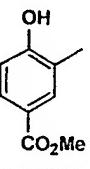
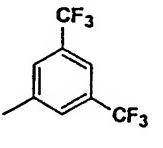
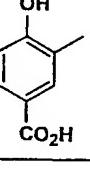
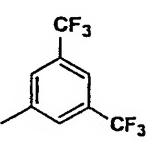
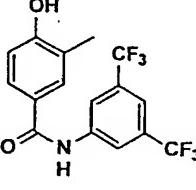
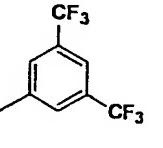
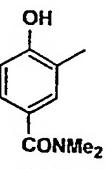
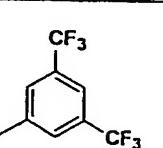
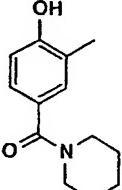
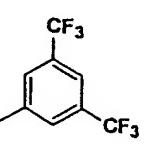
| 化合物番号 | A -O Z | E |
|-------|--------------|---|
| 1 | | |
| 2 | | |
| 3 | | |
| 4 | | |
| 5 | | |
| 6 | | |

| | | |
|----|--|--|
| 7 | | |
| 8 | | |
| 9 | | |
| 10 | | |
| 11 | | |
| 12 | | |
| 13 | | |
| 14 | | |

| | | |
|-----|---|---|
| 1 5 |  |  |
| 1 6 |  |  |
| 1 7 |  |  |
| 1 8 |  |  |
| 1 9 |  |  |
| 2 0 |  |  |

| | | |
|-----|---|---|
| 2 1 |  |  |
| 2 2 |  |  |
| 2 3 |  |  |
| 2 4 |  |  |
| 2 5 |  |  |
| 2 6 |  |  |

| | | |
|----|---|---|
| 27 |  |  |
| 28 |  |  |
| 29 |  |  |
| 30 |  |  |
| 31 |  |  |
| 32 |  |  |

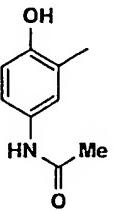
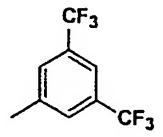
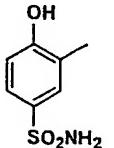
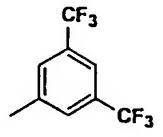
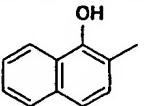
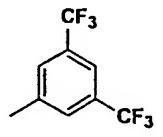
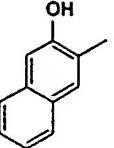
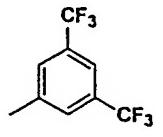
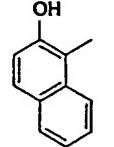
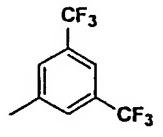
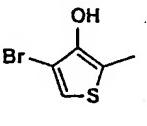
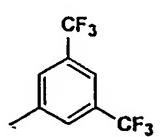
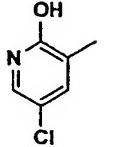
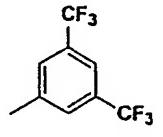
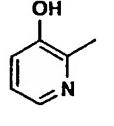
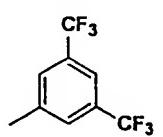
| | | |
|-----|---|---|
| 3 3 |  |  |
| 3 4 |  |  |
| 3 5 |  |  |
| 3 6 |  |  |
| 3 7 |  |  |
| 3 8 |  |  |
| 3 9 |  |  |

| | | |
|-----|--|--|
| 4 0 | | |
| 4 1 | | |
| 4 2 | | |
| 4 3 | | |
| 4 4 | | |
| 4 5 | | |
| 4 6 | | |

| | | |
|-----|--|--|
| 4 7 | | |
| 4 8 | | |
| 4 9 | | |
| 5 0 | | |
| 5 1 | | |
| 5 2 | | |

| | | |
|-----|--|--|
| 5 3 | | |
| 5 4 | | |
| 5 5 | | |
| 5 6 | | |
| 5 7 | | |
| 5 8 | | |
| 5 9 | | |
| 6 0 | | |

| | | |
|-----|--|--|
| 6 1 | | |
| 6 2 | | |
| 6 3 | | |
| 6 4 | | |
| 6 5 | | |
| 6 6 | | |
| 6 7 | | |
| 6 8 | | |

| | | |
|-----|---|---|
| 6 9 |  |  |
| 7 0 |  |  |
| 7 1 |  |  |
| 7 2 |  |  |
| 7 3 |  |  |
| 7 4 |  |  |
| 7 5 |  |  |
| 7 6 |  |  |

| | | |
|-----|--|--|
| 7 7 | | |
| 7 8 | | |
| 7 9 | | |
| 8 0 | | |
| 8 1 | | |
| 8 2 | | |
| 8 3 | | |
| 8 4 | | |

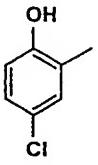
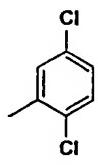
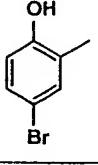
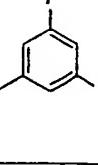
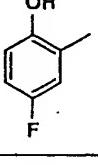
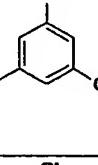
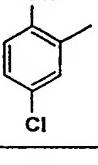
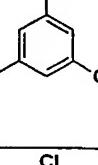
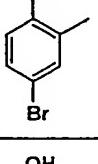
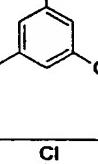
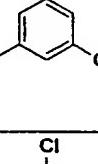
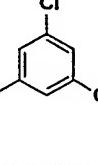
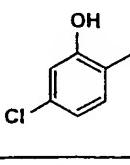
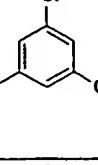
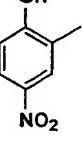
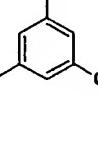
| | | |
|-----|--|--|
| 8 5 | | |
| 8 6 | | |
| 8 7 | | |
| 8 8 | | |
| 8 9 | | |
| 9 0 | | |
| 9 1 | | |
| 9 2 | | |

| | | |
|-------|--|--|
| 9 3 | | |
| 9 4 | | |
| 9 5 | | |
| 9 6 | | |
| 9 7 | | |
| 9 8 | | |
| 9 9 | | |
| 1 0 0 | | |

| | | |
|-----|--|--|
| 101 | | |
| 102 | | |
| 103 | | |
| 104 | | |
| 105 | | |
| 106 | | |
| 107 | | |
| 108 | | |

| | | |
|-----|--|--|
| 109 | | |
| 110 | | |
| 111 | | |
| 112 | | |
| 113 | | |
| 114 | | |

| | | |
|-----|--|--|
| 115 | | |
| 116 | | |
| 117 | | |
| 118 | | |
| 119 | | |
| 120 | | |
| 121 | | |

| | | |
|-------|---|---|
| 1 2 2 |  |  |
| 1 2 3 |  |  |
| 1 2 4 |  |  |
| 1 2 5 |  |  |
| 1 2 6 |  |  |
| 1 2 7 |  |  |
| 1 2 8 |  |  |
| 1 2 9 |  |  |
| 1 3 0 |  |  |

| | | |
|-----|--|--|
| 131 | | |
| 132 | | |
| 133 | | |
| 134 | | |
| 135 | | |
| 136 | | |
| 137 | | |

| | | |
|-----|--|--|
| 138 | | |
| 139 | | |
| 140 | | |
| 141 | | |
| 142 | | |
| 143 | | |
| 144 | | |

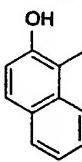
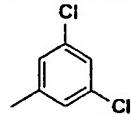
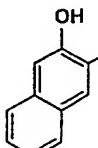
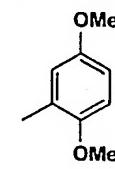
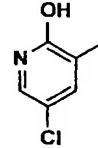
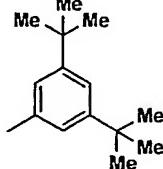
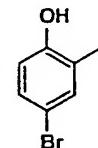
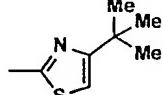
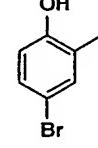
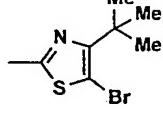
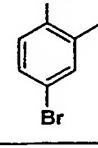
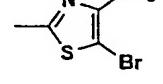
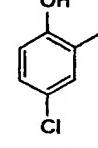
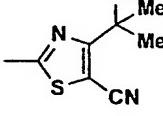
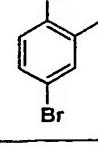
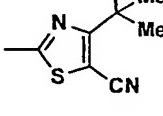
| | | |
|-----|--|--|
| 145 | | |
| 146 | | |
| 147 | | |
| 148 | | |
| 149 | | |
| 150 | | |
| 151 | | |

| | | |
|-----|--|--|
| 152 | | |
| 153 | | |
| 154 | | |
| 155 | | |
| 156 | | |
| 157 | | |
| 158 | | |
| 159 | | |

| | | |
|-----|--|--|
| 160 | | |
| 161 | | |
| 162 | | |
| 163 | | |
| 164 | | |
| 165 | | |
| 166 | | |

| | | |
|-----|--|--|
| 167 | | |
| 168 | | |
| 169 | | |
| 170 | | |
| 171 | | |
| 172 | | |
| 173 | | |

| | | |
|-----|--|--|
| 174 | | |
| 175 | | |
| 176 | | |
| 177 | | |
| 178 | | |
| 179 | | |
| 180 | | |
| 181 | | |

| | | |
|-----|---|---|
| 182 |  |  |
| 183 |  |  |
| 184 |  |  |
| 185 |  |  |
| 186 |  |  |
| 187 |  |  |
| 188 |  |  |
| 189 |  |  |

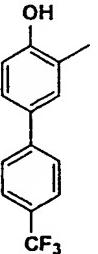
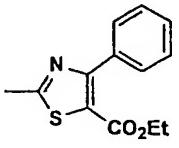
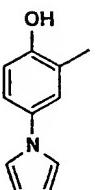
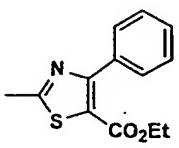
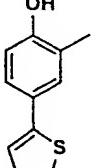
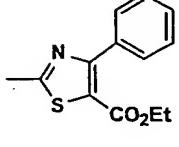
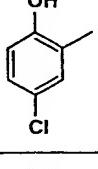
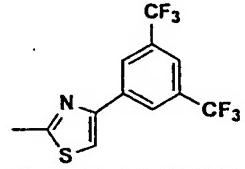
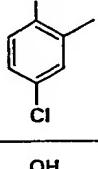
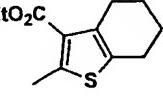
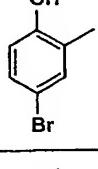
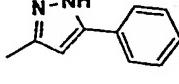
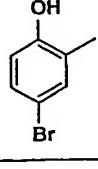
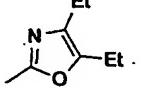
| | | |
|-----|--|--|
| 190 | | |
| 191 | | |
| 192 | | |
| 193 | | |
| 194 | | |
| 195 | | |
| 196 | | |
| 197 | | |
| 198 | | |

| | | |
|-----|--|--|
| 199 | | |
| 200 | | |
| 201 | | |
| 202 | | |
| 203 | | |
| 204 | | |
| 205 | | |

| | | |
|-----|--|--|
| 206 | | |
| 207 | | |
| 208 | | |
| 209 | | |
| 210 | | |
| 211 | | |
| 212 | | |
| 213 | | |

| | | |
|-----|--|--|
| 214 | | |
| 215 | | |
| 216 | | |
| 217 | | |
| 218 | | |
| 219 | | |
| 220 | | |
| 221 | | |

| | | |
|-----|--|--|
| 222 | | |
| 223 | | |
| 224 | | |
| 225 | | |
| 226 | | |
| 227 | | |

| | | |
|-----|---|---|
| 228 |  |  |
| 229 |  |  |
| 230 |  |  |
| 231 |  |  |
| 232 |  |  |
| 233 |  |  |
| 234 |  |  |

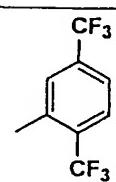
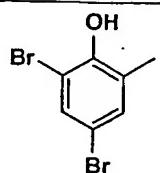
| | | |
|-----|--|--|
| 235 | | |
| 236 | | |
| 237 | | |
| 238 | | |
| 239 | | |
| 240 | | |
| 241 | | |
| 242 | | |
| 243 | | |

| | | |
|-----|--|--|
| 244 | | |
| 245 | | |
| 246 | | |
| 247 | | |
| 248 | | |
| 249 | | |
| 250 | | |
| 251 | | |

| | | |
|-----|--|--|
| 252 | | |
| 253 | | |
| 254 | | |
| 255 | | |
| 256 | | |
| 257 | | |
| 258 | | |
| 259 | | |

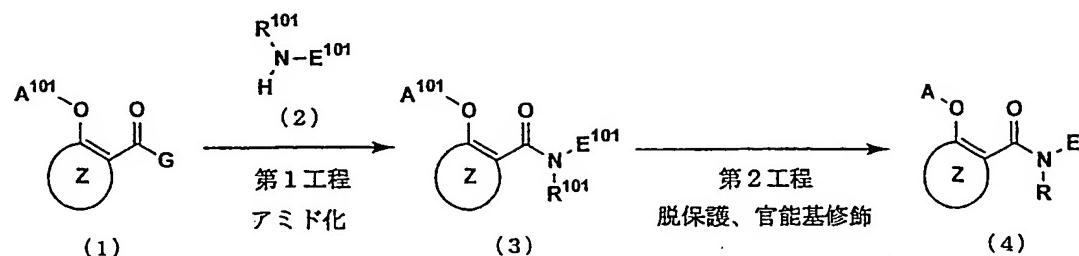
| | | |
|-----|--|--|
| 260 | | |
| 261 | | |
| 262 | | |
| 263 | | |
| 264 | | |
| 265 | | |
| 266 | | |
| 267 | | |

2 6 8



一般式（I）で表される化合物は、例えば、以下の反応工程式に示した方法によって製造することができる。

反応工程式



(式中、A、環Z及びEは、一般式（I）における定義と同意義であり、 A^{101} は水素原子又はヒドロキシ基の保護基（好ましくは、メチル基等のアルキル基；ベンジル基等のアラルキル基；アセチル基；メトキシメチル基等のアルコキシアリル基；トリメチルシリル基等の置換シリル基）を表し、R及び R^{101} は水素原子、 $C_1 \sim C_6$ のアルキル基等を表し、 E^{101} は、一般式（I）の定義におけるE又はEの前駆体を表し、Gはヒドロキシ基、ハロゲン原子（好ましくは、塩素原子）、炭化水素-オキシ基（好ましくは、ハロゲン原子で置換されていてもよいアリール-オキシ基）、アシル-オキシ基、イミド-オキシ基等を表す）

（第1工程）

カルボン酸誘導体（1）とアミン（2）とを脱水縮合させることにより、アミド（3）製造することができる。この反応は、酸ハロゲン化剤又は脱水縮合剤の存在下、塩基の存在又は非存在下、無溶媒又は非プロトン性溶媒中 $0^\circ\text{C} \sim 180^\circ\text{C}$ の反応温度で行われる。

この反応は、酸ハロゲン化剤又は脱水縮合剤の存在下、塩基の存在又は非存在下、無溶媒又は非プロトン性溶媒中 $0^\circ\text{C} \sim 180^\circ\text{C}$ の反応温度で行われる。

酸ハロゲン化剤としては、例えば、塩化チオニル、臭化チオニル、塩化スルフル、オキシ塩化リン、三塩化リン、五塩化リンなどを挙げることができ、 A^{101} が水素原子の場合には三塩化リンが、 A^{101} がアセチル基等の場合にはオキシ塩化リンが好ましい。脱水縮合剤としては、例えば、N, N' - ージシクロヘキシル

カルボジイミド、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩、ジフェニルホスホリルアジドなどを挙げることができる。塩基としては、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム等の無機塩基、あるいはピリジン、トリエチルアミン、N,N-ジエチルアニリン等の有機塩基が挙げられる。非プロトン性溶媒としてはジクロロメタン、ジクロロエタン、クロロホルム、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、ベンゼン、トルエン、モノクロロベンゼン、o-ジクロロベンゼン、N,N-ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドンなどを挙げることができ、酸ハロゲン化剤の存在下に反応を行う場合には、特に、トルエン、モノクロロベンゼン、o-ジクロロベンゼンが好ましい。

また、例えば、「ジャーナル・オブ・メディシナルケミストリー (Journal of Medicinal Chemistry)」,(米国), 1998年, 第41巻, 第16号, p. 2939-2945に記載の方法及びこれらに準じた方法により、予めカルボン酸から酸塩化物を製造、単離し、次いでE¹⁰¹を有するアミンと反応させることにより目的とするアミドを製造することもできる。

Gがヒドロキシ基である場合の好適な反応条件として、例えば、「アーキブ・デア・ファルマツィー (Archiv der Pharmazie)」,(ドイツ), 1998年, 第331巻, 第1号, p. 3-6. に記載された反応条件を用いることができる。

カルボン酸誘導体(1)及びアミン(2)の種類は特に限定されず、文献公知の製造方法を適宜参照しつつ新規に合成するか、あるいは市販の試薬を入手して上記反応に用いることができる。

(第2工程)

アミド(3)が保護基を有する場合及び/又は官能基修飾に有利な置換基(例えば、アミノ基及びその保護体若しくは前駆体;カルボキシ基及びその保護体若しくは前駆体;ヒドロキシ基及びその保護体若しくは前駆体など)を有する場合、この工程で脱保護反応及び/又は官能基修飾反応を行うことにより最終目的物である化合物(4)を製造することができる。該反応は、種々の公知の方法を用い

ることができ、脱保護反応及び官能基修飾反応としては、例えば、セオドラ・W.・グリーン (Theodora W. Green), ピーター・G.・M.・ブツ (Peter G. M. Wuts) 編「プロテクティブ・グループ・イン・オーガニック・シンセシズ (Protective Groups in Organic Syntheses)」, (米国), 第3版, ジョン・ウィリー・アンド・サンズ・インク (John Wiley & Sons, Inc.), 1999年4月; 「ハンドブック・オブ・リエージェンツ・フォー・オーガニック・シンセシス (Handbook of Reagents for Organic Synthesis)」, (米国), 全4巻, ジョン・ウィリー・アンド・サンズ・インク (John Wiley & Sons, Inc.), 1999年6月, 等に記載の方法を; 官能基修飾反応としては、例えば、リチャード・F.・ヘック (Richard F. Heck) 著「パラジウム・リエージェンツ・イン・オーガニック・シンセシス (Palladium Reagents in Organic Syntheses)」, (米国), アカデミック・プレス (Academic Press), 1985年; 辻二郎 (J. Tsuji) 著「パラジウム・リエージェンツ・アンド・カタリスト: イノベーションズ・イン・オーガニック・シンセシス (Palladium Reagents and Catalysts: Innovations in Organic Synthesis)」, (米国), ジョン・ウィリー・アンド・サンズ・インク (John Wiley & Sons, Inc.), 1999年, 等に記載の方法を用いることができる。

以上のような方法で製造された一般式 (I) で表される化合物は、当業者に周知の方法、例えば、抽出、沈殿、分画クロマトグラフィー、分別結晶化、懸濁洗浄、再結晶などにより、単離、精製することができる。また、本発明化合物の薬理学的に許容される塩、並びにそれらの水和物及び溶媒和物も、それぞれ当業者に周知の方法で製造することができる。

本明細書の実施例には、一般式 (I) に包含される代表的化合物の製造方法が具体的に説明されている。従って、当業者は、上記の一般的な製造方法の説明及び実施例の具体的製造方法の説明を参照しつつ、適宜の反応原料、反応試薬、反応条件を選択し、必要に応じてこれらの方法に適宜の修飾ないし改変を加えることによって、一般式 (I) に包含される化合物をいずれも製造可能である。

一般式 (I) で示される化合物はN F - κ B 及びA P - 1 の両者に対して活性化

抑制作用を有しており、アルツハイマー症の予防及び／又は治療のための医薬、あるいはてんかんの予防及び／又は治療のための医薬の有効成分として用いられる。本明細書において、アルツハイマー症の予防及び／又は治療とは、 $A\beta$ の蓄積抑制作用、神経細胞死抑制作用、脳萎縮抑制作用、神経原纖維変化抑制作用、及び痴呆改善作用などを含めて最も広義に解釈しなければならず、いかなる意味においても限定的に解釈してはならない。また、本明細書において、てんかんの予防及び／又は治療とは、強直間代発作、欠神発作、ミオクロニー発作等のてんかん発作抑制作用、大脳の神経細胞の異常興奮抑制作用、海馬の神経細胞死抑制作用等を含めて最も広義に解釈しなければならず、いかなる意味においても限定的に解釈してはならない。

また、最近の研究で、アルツハイマー症、パーキンソン病、及びハンチントン病に代表される神経疾患において GSK 3 β (glycogen synthase kinase-3 beta) が重要な役割を演じていることが明らかとなってきており、GSK3 β の阻害剤がこれらの病気の治療薬となる可能性が示唆されている。本発明の化合物番号 4 の化合物 ($2 \mu M$) は、MOLT-4F 細胞 (ヒト白血病細胞) に 24 時間作用させると GSK 3 β がリン酸化されたリン酸化 GSK3 β の量を増大させ、同様な現象が神経細胞においても起こることが十分推定される。GSK 3 β は、リン酸化されることにより不活性化されるので、リン酸化 GSK 3 β の量の増大は、実質的に GSK 3 β の阻害を意味するものであると考えられることから、これらの結果も、本発明の化合物がアルツハイマー症、パーキンソン病、及びハンチントン病の治療薬として有効であることを示唆している。(「ザ・バイオケミカル・ジャーナル (The Biochemical Journal)」, (英国), 2001 年, 第 359 卷, 第 P T 1 号; p. 1-16; 「カレント・オピニオン・イン・ニューロバイオロジー (Current Opinion in Neurobiology)」, (英国), 2002 年, 第 12 卷, 第 3 号, p. 275-278; 「トレンド・イン・モレキュラー・メディシン (Trends in Molecular Medicine)」, (英国), 2002 年, 第 8 卷, 第 3 号, p. 126-132; 「プロシーディングス・オブ・ザ・ナショナル・アカデミー・オブ・サイエンシズ・オブ・ザ・ユ

ナイティッド・ステイツ・オブ・アメリカ (Proceedings of The National Academy of Sciences of The United States of America)」, (米国), 1996年, 第93卷, 第7号, p. 2719-2723; 「ザ・ジャーナル・オブ・バイオロジカル・ケミストリー (The Journal of Biological Chemistry)」, (米国), 2002年, 第277卷, 第44号, p. 42060-42065; 「プロシードィングス・オブ・ザ・ナショナル・アカデミー・オブ・サイエンシズ・オブ・ザ・ユナイティド・ステイツ・オブ・アメリカ (Proceedings of The National Academy of Sciences of The United States of America)」, (米国), 2003年, 第100卷, 第2号, p. 721-726; 「アンアールズ・オブ・ザ・ニューヨーク・アカデミー・オブ・サイエンシズ (Annals of The New York Academy of Sciences)」, (米国), 2000年, 第920卷, p. 107-114; 「ネイチャー (Nature)」, (英国), 2003年, 第423卷, 第6938号, p. 435-439; 「ニューロン (Neuron)」, (米国), 2003年, 第38卷, 第4号, p. 555-565 参照。) さらに、GSK3 β はリチウムによって阻害されることも知られており、リチウムについては抗鬱作用があることが既に知られている。もし、リチウムの抗鬱作用がGSK3 β の阻害によるものだとすると、本発明の化合物にも抗鬱剤としての使用が期待できる。

本発明の医薬の有効成分としては、一般式(I)で表される化合物及び薬理学的に許容されるそれらの塩、並びにそれらの水和物及びそれらの溶媒和物からなる群から選ばれる物質の1種又は2種以上を用いることができる。本発明の医薬としては上記の物質自体を用いてもよいが、好適には、本発明の医薬は有効成分である上記の物質と1又は2以上の薬学的に許容される製剤用添加物とを含む医薬組成物の形態で提供される。上記医薬組成物において、製剤用添加物に対する有効成分の割合は、1重量%から90重量%程度である。

本発明の医薬は、例えば、顆粒剤、細粒剤、散剤、硬カプセル剤、軟カプセル剤、シロップ剤、乳剤、懸濁剤、又は液剤などの経口投与用の医薬組成物として投与してもよいし、静脈内投与、筋肉内投与、若しくは皮下投与用の注射剤、点滴剤、

坐剤、経皮吸収剤、経粘膜吸収剤、点鼻剤、点耳剤、点眼剤、吸入剤などの非経口投与用の医薬組成物として投与することもできる。粉末の形態の医薬組成物として調製された製剤を用時に溶解して注射剤又は点滴剤として使用してもよい。医薬用組成物の製造には、固体又は液体の製剤用添加物を用いることができる。製剤用添加物は有機又は無機のいずれであってもよい。すなわち、経口用固形製剤を製造する場合は、主薬に賦形剤、さらに必要に応じて結合剤、崩壊剤、滑沢剤、着色剤、矯味矯臭剤などを加えた後、常法により錠剤、被覆錠剤、顆粒剤、散剤、カプセル剤などの形態の製剤を調製することができる。用いられる賦形剤としては、例えば、乳糖、蔗糖、白糖、ブドウ糖、コーンスターク、デンプン、タルク、ソルビット、結晶セルロース、デキストリン、カオリン、炭酸カルシウム、二酸化ケイ素などを挙げることができる。結合剤としては、例えば、ポリビニルアルコール、ポリビニルエーテル、エチルセルロース、メチルセルロース、アラビアゴム、トラガント、ゼラチン、シェラック、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、クエン酸カルシウム、デキストリン、ペクチンなどを挙げることができる。滑沢剤としては、例えば、ステアリン酸マグネシウム、タルク、ポリエチレングリコール、シリカ、硬化直物油などを挙げることができる。着色剤としては、通常医薬品に添加することが許可されているものであればいずれも使用することができる。矯味矯臭剤としては、ココア末、ハッカ脳、芳香酸、ハッカ油、龍脳、桂皮末などを使用することができる。これらの錠剤、顆粒剤には、糖衣、ゼラチン衣、その他必要により適宜コーティングを付することができる。また、必要に応じて、防腐剤、抗酸化剤等を添加することができる。

経口投与のための液体製剤、例えば、乳剤、シロップ剤、懸濁剤、液剤の製造には、一般的に用いられる不活性な希釈剤、例えば水又は植物油を用いることができる。この製剤には、不活性な希釈剤以外に、補助剤、例えば湿润剤、懸濁補助剤、甘味剤、芳香剤、着色剤又は保存剤を配合することができる。液体製剤を調製した後、ゼラチンのような吸収されうる物質のカプセル中に充填してもよい。

非経口投与用の製剤、例えば注射剤又は坐剤等の製造に用いられる溶剤又は懸濁剤としては、例えば、水、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、ベンジルアルコール、オレイン酸エチル、レシチンを挙げることができる。坐剤の製造に用いられる基剤としては、例えば、カカオ脂、乳化カカオ脂、ラウリン脂、ウィテップゾールを挙げができる。製剤の調製方法は特に限定されず、当業界で汎用されている方法はいずれも利用可能である。

注射剤の形態にする場合には、担体として、例えば、水、エチルアルコール、マクロゴール、プロピレングリコール、クエン酸、酢酸、リン酸、乳酸、乳酸ナトリウム、硫酸及び水酸化ナトリウム等の希釀剤；クエン酸ナトリウム、酢酸ナトリウム及びリン酸ナトリウム等のpH調整剤及び緩衝剤；ピロ亜硫酸ナトリウム、エチレンジアミン四酢酸、チオグリコール酸及びチオ乳酸等の安定化剤等が使用できる。なお、この場合、等張性の溶液を調製するために十分な量の食塩、ブドウ糖、マンニトール又はグリセリンを製剤中に配合してもよく、通常の溶解補助剤、無痛化剤又は局所麻酔剤等を使用することもできる。

軟膏剤、例えば、ペースト、クリーム及びゲルの形態にする場合には、通常使用される基剤、安定剤、潤滑剤及び保存剤等を必要に応じて配合することができ、常法により成分を混合して製剤化することができる。基剤としては、例えば、白色ワセリン、ポリエチレン、パラフィン、グリセリン、セルロース誘導体、ポリエチレングリコール、シリコン及びベントナイト等を使用することができる。保存剤としては、パラオキシ安息香酸メチル、パラオキシ安息香酸エチル、パラオキシ安息香酸プロピル等を使用することができる。貼付剤の形態にする場合には、通常の支持体に上記軟膏、クリーム、ゲル又はペースト等を常法により塗布することができる。支持体としては、綿、スフ及び化学繊維からなる織布又は不織布；軟質塩化ビニル、ポリエチレン及びポリウレタン等のフィルム又は発泡体シートを好適に使用できる。

本発明の医薬の投与量は特に限定されないが、経口投与の場合には、成人一日あたり有効成分である上記物質の重量として通常0.01～5,000mgである。

この投与量を患者の年令、病態、症状に応じて適宜増減することが好ましい。前記一日量は一日に一回、又は適当な間隔をおいて一日に2～3回に分けて投与してもよいし、数日おきに間歇投与してもよい。注射剤として用いる場合には、成人一日あたり有効成分である上記物質の重量として0.001～100mg程度である。

実施例

以下、実施例により本発明をさらに具体的に説明するが、本発明の範囲は下記の実施例に限定されることはない。実施例中、化合物番号は上記の表において示した化合物の番号と対応させてある。また、本実施例中には、市販の試薬を購入そのまま試験に供した化合物が含まれる。そのような化合物については、試薬の販売元及びカタログに記載されているコード番号を示す。

例1：化合物番号1の化合物の製造

O-アセチルサリチロイルクロリド(345mg, 1.7mmol)のベンゼン(10mL)溶液に、冰冷、アルゴン雰囲気下、3,5-ビス(トリフルオロメチル)アニリン(500mg, 2.2mmol)、ピリジン(0.5mL)を加え、室温で1時間攪拌した。反応混合物を2規定塩酸にあけ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を水、飽和食塩水で順次洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(n-ヘキサン：酢酸エチル=3:1)で精製して、標題化合物の白色固体(570mg, 84.2%)を得た。

mp 124-125°C.

¹H-NMR(DMSO-d₆) : δ 2.36(3H, s), 7.19(1H, d, J=8.0, 1.2Hz), 7.39(1H, t d, J=7.6, 1.2Hz), 7.57(1H, d dd, J=8.0, 7.6, 1.6Hz), 7.65(1H, s), 7.83(1H, dd, J=8.0, 1.6Hz), 8.11(2H, s), 8.31(1H, s).

例2：化合物番号2の化合物の製造

2-アセトキシ-N-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]ベンズアミド(化合物番号1; 100 mg, 0.25 mmol)のエタノール(5 mL)溶液に、2規定水酸化ナトリウム水溶液(0.5 mL, 1 mmol)を加え、室温で1時間攪拌した。反応混合物を2規定塩酸にあけ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を水、飽和食塩水で順次洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去して得られた残渣をn-ヘキサン/酢酸エチルから再結晶して、標題化合物の白色固体(40 mg, 45.1%)を得た。

mp 179-180°C.

¹H-NMR (DMSO-d₆) : δ 6.96-7.02 (2H, m), 7.45 (1H, dddd, J=8.0, 7.2, 1.6 Hz), 7.81 (1H, s), 7.87 (1H, dd, J=8.0, 1.6 Hz), 8.46 (2H, s), 10.80 (1H, s), 11.26 (1H, s).

例3：化合物番号3の化合物の製造

5-フルオロサリチル酸(156 mg, 1 mmol)、3, 5-ビス(トリフルオロメチル)アニリン(229 mg, 1 mmol)、三塩化リン(44 μL, 0.5 mmol)、モノクロロベンゼン(5 mL)の混合物を、アルゴン雰囲気下、3時間加熱還流した。反応混合物を室温まで冷却後、酢酸エチル(50 mL)で希釈し、水、飽和食塩水で順次洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(n-ヘキサン:酢酸エチル=6:1)で精製して、標題化合物の白色固体(215 mg, 58.7%)を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) : δ 7.04 (1H, dddd, J=9.0, 4.5, 1.2 Hz), 7.30-7.37 (1H, m), 7.66 (1H, dddd, J=9.0, 3.3, 1.2 Hz), 7.84 (1H, s), 8.46 (2H, s), 10.85 (1H, s), 11.21 (1H, brs).

以下の実施例において例3の方法が引用されている場合、酸ハロゲン化剤として

は、三塩化リンを用いた。また、反応溶媒としては、モノクロロベンゼン、トルエン等の溶媒を用いた。

例4：化合物番号4の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び3, 5-ビス(トリフルオロメチル)アニリンを用いて例3と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：85.5%

¹H-NMR (DMSO-d₆) : δ 7.05 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.49 (1H, dd, J = 8.7, 2.7 Hz), 7.85 (1H, s), 7.87 (1H, d, J = 2.7 Hz), 8.45 (2H, s), 10.85 (1H, s), 11.39 (1H, s).

例5：化合物番号5の化合物の製造

N-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-5-クロロ-2-ヒドロキシベンズアミド(化合物番号4; 1.51g, 3mmol)、ピリジン(28.5mg, 3.6mmol)のテトラヒドロフラン(6mL)溶液に、氷冷下、アセチルクロリド(234mg, 3.3mmol)を加え、室温で1時間攪拌した。

溶媒を減圧留去して得られた残渣に2規定塩酸を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を水、飽和食塩水で順次洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去して得られた残渣をn-ヘキサン/酢酸エチルから再結晶して、標題化合物の白色固体(1.06g, 83.0%)を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) : δ 2.22 (3H, s), 7.35 (1H, d, J = 9.0 Hz), 7.71 (1H, dd, J = 8.7, 2.7 Hz), 7.85 (1H, s), 7.88 (1H, d, J = 2.7 Hz), 8.37 (2H, s), 11.05 (1H, br s).

以下の実施例において例5の方法が引用されている場合、塩基としては、ピリジン、トリエチルアミン等の有機塩基を用いた。また、反応溶媒としては、ジクロロメタン、テトラヒドロフラン、ベンゼン等の溶媒を用いた。

例6：化合物番号6の化合物の製造

原料として、5-ブロモサリチル酸、及び3, 5-ビス(トリフルオロメチル)アニリンを用いて例3と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：88.5%

¹H-NMR (DMSO-d₆) : δ 6.98 (1H, d, J=8.8Hz), 7.59 (1H, dd, J=8.8, 2.8Hz), 7.83 (1H, s), 7.98 (1H, d, J=2.8Hz), 8.43 (2H, s), 10.82 (1H, s), 11.37 (1H, s).

この化合物は、下記製造法によっても得ることができた。

2-アセトキシ-N-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)]ベンズアミド(化合物番号1; 100mg, 0.25mmol)の四塩化炭素(8mL)溶液に、鉄粉(30mg, 0.54mmol)、臭素(0.02mL, 0.39mmol)を添加し、次いで50°Cで4時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却後、NaHSO₄水にあけ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(n-ヘキサン:酢酸エチル=4:1)で精製して、標題化合物の白色固体(600mg, 54.9%)を得た。

例7：化合物番号7の化合物の製造

原料として、5-ヨードサリチル酸、及び3, 5-ビス(トリフルオロメチル)アニリンを用いて例3と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：62.2%

¹H-NMR (DMSO-d₆) : δ 6.86 (1H, d, J=8.4Hz), 7.74 (1H, dd, J=8.7, 2.4Hz), 7.84 (1H, s), 8.13 (1H, d, J=2.1Hz), 8.84 (2H, s), 10.82 (1H, s), 11.41 (1H, s).

例8：化合物番号8の化合物の製造

原料として、5-ニトロサリチル酸、及び3, 5-ビス(トリフルオロメチル)アニリンを用いて例3と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：57.2%

¹H-NMR (DMSO-d₆) : δ 7.18 (1H, d, J = 9.0 Hz), 7.86 (1H, s), 8.31 (1H, dd, J = 9.0, 3.0 Hz), 8.45 (2H, s), 8.70 (1H, d, J = 3.0 Hz), 11.12 (1H, s).

例9：化合物番号9の化合物の製造

(1) 2-ベンジルオキシ-5-ホルミル安息香酸ベンジルエステル
 5-ホルミルサリチル酸(4.98 g, 30 mmol)、ベンジルプロミド(15.39 g, 90 mmol)、炭酸カリウム(16.59 g, 120 mmol)、メチルエチルケトン(350 mL)の混合物を8時間加熱還流した。冷却後、溶媒を減圧留去し、残渣に2規定塩酸を加え、酢酸エチルで抽出した。水、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(n-ヘキサン：酢酸エチル=3:1)で精製、イソプロピルエーテルで加熱還流下懸濁洗浄して、標題化合物の白色固体(5.98 g, 57.5%)を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) : δ 5.27 (2H, s), 5.37 (2H, s), 7.15 (1H, d, J = 9.0 Hz), 7.26-7.46 (10H, m), 7.99 (1H, dd, J = 9.0, 2.4 Hz), 8.36 (1H, d, J = 2.4 Hz), 9.91 (1H, s).

(2) 2-ベンジルオキシ-5-シアノ安息香酸ベンジルエステル
 2-ベンジルオキシ-5-ホルミル安息香酸ベンジルエステル(693 mg, 2 mmol)、塩酸ヒドロキシルアミン(167 mg, 2.4 mmol)、N-メチルピロリドン(3 mL)の混合物を115°Cで4時間攪拌した。反応混合物を冷却後、2規定塩酸(5 mL)、水(30 mL)を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を2規定水酸化ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して得られた残渣をイソプロピルエーテルで加熱還流下懸濁洗浄して、標題化合物の白色固体(527 mg, 76.7%)を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) : δ 5.23 (2H, s), 5.35 (2H, s), 7.08 (1H, d, J=8.7 Hz), 7.33-7.43 (10H, m), 7.70 (1H, dd, J=8.7, 2.4 Hz), 8.13 (1H, d, J=2.4 Hz).

(3) 5-シアノサリチル酸

2-ベンジルオキシー-5-シアノ安息香酸ベンジルエステル (446 mg, 1.3 mmol), 5%パラジウム-炭素 (45 mg) にエタノール (10 mL)、テトラヒドロフラン (10 mL) を加え、室温で2時間水素添加した。不溶物を濾別後、溶媒を減圧留去して、標題化合物の白色固体 (212 mg, 100.0%)を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) : δ 7.02 (1H, d, J=8.7 Hz), 7.82 (1H, dd, J=8.7, 2.4 Hz), 8.12 (1H, d, J=2.1 Hz).

(4) N-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-5-シアノ-2-ヒドロキシベンズアミド (化合物番号9)

原料として、5-シアノサリチル酸、及び3, 5-ビス(トリフルオロメチル)アニリンを用いて例3と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 16.6%

¹H-NMR (DMSO-d₆) : δ 7.15 (1H, d, J=8.7 Hz), 7.85 (1H, s), 7.86 (1H, dd, J=8.7, 2.1 Hz), 8.22 (1H, d, J=2.4 Hz), 8.43 (2H, s), 10.93 (1H, s), 12.00 (1H, brs).

例10：化合物番号10の化合物の製造

原料として、5-メチルサリチル酸、及び3, 5-ビス(トリフルオロメチル)アニリンを用いて例3と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 54.9%

¹H-NMR (DMSO-d₆) : δ 6.92 (1H, d, J=8.7 Hz), 7.

2.8 (1 H, d d, J = 8.7, 1.8 Hz), 7.71 (1 H, d, J = 1.8 Hz), 7.82 (1 H, s), 8.47 (2 H, s), 10.80 (1 H, s), 11.14 (1 H, s).

例11：化合物番号11の化合物の製造

(1) 5-[(1,1-ジメチル)エチル]サリチル酸

5-[(1,1-ジメチル)エチル]-2-ヒドロキシベンズアルデヒド (2.15 g, 12.1 mmol) の 1,4-ジオキサン (100 mL)、水 (40 mL) 溶液に、スルファミン酸 (1.76 g, 18.1 mmol)、リン酸一ナトリウム (7.33 g, 47 mmol) を加えた。この混合物に、氷冷下、亜塩素酸ナトリウム (1.76 g, 15.5 mmol) の水溶液 (10 mL) を滴下し、1時間攪拌した。次いでこの混合物に、亜硫酸ナトリウム (1.80 g, 14.3 mmol) を加え、30分間攪拌した。反応混合物に濃塩酸を加え pHを1とした。1,4-ジオキサンを減圧留去して得られた残渣を酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して得られた残渣をn-ヘキサンで懸濁洗浄して、標題化合物の白色粉末 (1.81 g, 77.4%)を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) : δ 1.26 (9 H, s), 6.90 (1 H, d, J = 9.0 Hz), 7.58 (1 H, d d, J = 8.7, 2.4 Hz), 7.75 (1 H, d, J = 2.4 Hz), 11.07 (1 H, b r s).

(2) N-[(3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-5-[(1,1-ジメチル)エチル]-2-ヒドロキシベンズアミド (化合物番号11)

原料として、5-[(1,1-ジメチル)エチル]サリチル酸、及び3,5-ビス(トリフルオロメチル)アニリンを用いて例3と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 53.8%

¹H-NMR (DMSO-d₆) : δ 1.30 (9 H, s), 6.96 (1 H, d, J = 8.7 Hz), 7.50 (1 H, d d, J = 8.7, 2.4 Hz), 7.82

(1 H, d, J = 2. 4 Hz), 7. 83 (1 H, s), 8. 46 (2 H, s), 10. 80 (1 H, s) 11. 12 (1 H, s).

例12：化合物番号12の化合物の製造

(1) 5-アセチル-2-ベンジルオキシ安息香酸 メチルエステル
 5-アセチルサリチル酸 メチルエステル (13. 59 g, 70 mmol)、ベンジルブロミド (17. 96 g, 105 mmol)、炭酸カリウム (19. 35 g, 140 mmol)、メチルエチルケトン (350 mL) の混合物を8時間加熱還流した。反応混合物を室温まで冷却後、溶媒を減圧留去して得られた残渣に2規定塩酸を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を水、飽和食塩水で順次洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去して得られた残渣をイソプロピルエーテルから再結晶して、標題化合物の白色固体 (14. 20 g, 71. 4%) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) : δ 2. 58 (3 H, s), 3. 93 (3 H, s), 5. 27 (2 H, s), 7. 07 (1 H, d, J = 8. 7 Hz), 7. 26-7. 43 (3 H, m), 7. 47-7. 50 (2 H, m), 8. 07 (1 H, dd, J = 8. 7, 2. 4 Hz), 8. 44 (1 H, d, J = 2. 4 Hz).

(2) 5-アセチル-2-ベンジルオキシ安息香酸

5-アセチル-2-ベンジルオキシ安息香酸 メチルエステル (5. 69 g, 20 mmol) のメタノール/テトラヒドロフラン (20 mL + 20 mL) 混合溶液に、2規定水酸化ナトリウム (11 mL) を加え、8時間攪拌した。溶媒を減圧留去して得られた残渣に2規定塩酸を加え、ジクロロメタンで抽出した。ジクロロメタン層を水、飽和食塩水で順次洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去して得られた残渣をイソプロピルエーテルで洗浄して、標題化合物の白色固体 (4. 92 g, 91. 0%) を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) : δ 2. 55 (3 H, s), 5. 32 (2 H, s), 7. 30-7. 43 (4 H, m), 7. 49-7. 52 (2 H, m), 8. 09 (1 H, dd, J = 9. 0, 2. 7 Hz), 8. 22 (1 H, d, J = 2. 4 Hz).

(3) 5-アセチル-2-ベンジルオキシ-N-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]ベンズアミド

5-アセチル-2-ベンジルオキシ安息香酸(4.87g, 18mmol)、3, 5-ビス(トリフルオロメチル)アニリン(4.54g, 19.8mmol)、ピリジン(5.70g, 72mmol)のテトラヒドロフラン/ジクロルメタン(7mL+36mL)混合溶液に、氷冷下、オキシ塩化リン(1.85mL, 19.8mmol)を加え、次いで室温で12時間攪拌した。溶媒を減圧留去して得られた残渣に1規定塩酸(100mL)を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を水、飽和食塩水で順次洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(n-ヘキサン:酢酸エチル=3:1→2:1)で精製して、標題化合物の微黄緑色固体(5.47g, 63.1%)を得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆): δ 2.57(3H, s), 7.11(1H, d, J=8.7Hz), 7.86(1H, s), 8.05(1H, dd, J=8.4, 2.1Hz), 8.44(1H, d, J=2.1Hz), 8.47(2H, s), 10.96(1H, s), 11.97(1H, brs).

以下の実施例において例12(3)の製造法が引用されている場合、酸ハロゲン化剤としては、オキシ塩化リンを用いた。塩基としては、ピリジンを用いた。また、反応溶媒としては、ジクロロメタン、テトラヒドロフラン等の溶媒を単独若しくは混合して用いた。

(4) 5-アセチル-N-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-2-ヒドロキシベンズアミド(化合物番号12)

5-アセチル-2-ベンジルオキシ-N-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]ベンズアミド(602mg, 1.25mmol)、5%パラジウム炭素(60mg)にエタノール(6mL)、テトラヒドロフラン(72mL)を加え、水素雰囲気下、室温で30分間攪拌した。不溶物を濾別後、溶媒を減圧留去して得られた残渣をn-ヘキサン/酢酸エチルから再結晶して、標題化合物の白色固

体 (230 mg, 47.0%) を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) : δ 2.59 (3H, s), 5.35 (2H, s), 7.32 – 7.36 (3H, m), 7.43 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.52 – 7.55 (2H, m), 7.82 (1H, s), 8.16 (1H, dd, J = 8.7, 2.4 Hz), 8.25 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.31 (2H, s), 10.89 (1H, s).

例13：化合物番号13の化合物の製造

5-アセチル-N-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-2-ヒドロキシベンズアミド(化合物番号12; 50.5 mg, 0.13 mmol)のエタノール(2 mL)懸濁液に、水素化ホウ素ナトリウム(23.6 mg, 0.62 mmol)を加え、室温で12時間攪拌した。反応混合物を希塩酸にあけ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を水、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去して得られた残渣をイソプロピルエーテル/n-ヘキサンで懸濁洗浄して、標題化合物の白色粉末(39.7 mg, 78.3%)を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) : δ 1.34 (3H, d, J = 6.3 Hz), 4.71 (1H, q, J = 6.3 Hz), 5.18 (1H, br s), 6.97 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.44 (1H, dd, J = 8.4, 2.1 Hz), 7.84 (1H, s), 7.86 (1H, d, J = 2.1 Hz), 8.48 (2H, s), 10.85 (1H, s), 11.32 (1H, s).

例14：化合物番号14の化合物の製造

5-アセチル-N-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-2-ヒドロキシベンズアミド(化合物番号12; 100.0 mg, 0.26 mmol)のエタノール(3 mL)溶液に、ピリジン(45 μL, 0.56 mmol)、O-メチルヒドロキシルアミン塩酸塩(25.8 mg, 0.31 mmol)を加え、1時間加熱還流した。反応混合物を室温まで冷却後、希塩酸にあけ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を水、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥

後、溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(n -ヘキサン: 酢酸エチル = 4 : 1) で精製して、標題化合物の白色結晶 (102. 1 mg, 95. 3 %) を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 2. 19 (3H, s), 3. 91 (3H, s), 7. 05 (1H, d, J = 8. 7 Hz), 7. 77 (1H, dd, J = 8. 7, 2. 4 Hz), 7. 85 (1H, s), 8. 09 (1H, d, J = 2. 4 Hz), 8. 47 (2H, s), 10. 87 (1H, s), 11. 48 (1H, s).

例 15 : 化合物番号 15 の化合物の製造

原料として、5-アセチル-N-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-2-ヒドロキシベンズアミド(化合物番号 12)、及びO-ベンジルヒドロキシルアミン塩酸塩を用いて例 14 と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 79. 9 %

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 2. 24 (3H, s), 5. 20 (2H, s), 7. 04 (1H, d, J = 8. 7 Hz), 7. 29 - 7. 47 (5H, m), 7. 76 (1H, dd, J = 8. 7, 2. 4 Hz), 7. 85 (1H, s), 8. 07 (1H, d, J = 2. 1 Hz), 8. 46 (2H, s), 10. 87 (1H, s), 11. 47 (1H, s).

例 16 : 化合物番号 16 の化合物の製造

(1) 5-(2, 2-ジシアノエテン-1-イル)-2-ヒドロキシ安息香酸マロノニトリル (132 mg, 2 mmol) のエタノール (6 mL) 溶液に、5-ホルミルサリチル酸 (332 mg, 2 mmol) を加え、冰冷下、ベンジルアミン (0. 1 mL) を加え、室温で 2 時間攪拌した。析出した黄色結晶を濾取、エタノールから再結晶して、標題化合物の淡黄色固体 (139. 9 mg, 32. 7 %) を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 7. 12 (1H, d, J = 8. 7 Hz), 8. 09 (1H, dd, J = 8. 7, 2. 4 Hz), 8. 41 (1H, s), 8. 50 (1H, d, J = 2. 4 Hz).

(2) N-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-5-(2, 2-ジシアノエテン-1-イル)-2-ヒドロキシベンズアミド(化合物番号16)
原料として、5-(2, 2-ジシアノエテン-1-イル)-2-ヒドロキシ安息香酸、及び3, 5-ビス(トリフルオロメチル)アニリンを用いて例3と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：9. 1%

¹H-NMR(DMSO-d₆)：δ 7.13(1H, d, J=9.0Hz), 7.83(1H, s), 8.04(1H, dd, J=9.0, 2.4Hz), 8.36(1H, s), 8.38(1H, d, J=2.4Hz), 8.43(2H, s), 11.43(1H, s).

例17：化合物番号17の化合物の製造

(1) 5-[(2-シアノ-2-メトキシカルボニル)エテン-1-イル]-2-ヒドロキシ安息香酸

5-ホルミルサリチル酸(332mg, 2mmol)、シアノ酢酸メチルエステル(198mg, 2mmol)、酢酸(6mL)、トリエチルアミン(0.2ml)の混合物を5時間加熱還流した。反応混合物を室温まで冷却後、水にあけ、析出した結晶を濾取、n-ヘキサンから再結晶して、標題化合物の淡黄色固体(327.7mg, 66.3%)を得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆)：δ 3.85(3H, s), 7.15(1H, d, J=8.7Hz), 8.20(1H, dd, J=8.7, 2.4Hz), 8.37(1H, s), 8.66(1H, d, J=2.4Hz).

(2) 3-{[N-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]カルバモイル]-4-ヒドロキシフェニル}-2-シアノアクリル酸メチルエステル(化合物番号17)

原料として、5-[(2-シアノ-2-メトキシカルボニル)エテン-1-イル]-2-ヒドロキシ安息香酸、及び3, 5-ビス(トリフルオロメチル)アニリンを用いて例3と同様の操作を行い、標題化合物を得た

収率 66. 3%

¹H-NMR (DMSO-d₆) : δ 3.85 (3H, s), 7.19 (1H, d, J = 9.0 Hz), 7.85 (1H, s), 8.20 (1H, dd, J = 8.7, 2.1 Hz), 8.33 (1H, s), 8.45 (2H, s), 8.50 (1H, d, J = 2.1 Hz), 11.00 (1H, s), 11.03 (1H, s).

例18：化合物番号18の化合物の製造

3-({N-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]カルバモイル}-4-ヒドロキシフェニル)-2-シアノアクリル酸メチルエステル(化合物番号17; 50mg, 0.11mmol)のエタノール(5mL)溶液に、2規定水酸化ナトリウム(0.11ml, 0.22mmol)を加え、室温で3時間攪拌した。反応混合物を希塩酸にあけ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去して得られた残渣を酢酸エチルから再結晶して、標題化合物の淡黄色固体(13.5mg, 30.4%)を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) : δ 7.12 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.84 (1H, s), 7.94 (1H, dd, J = 8.4, 2.1 Hz), 8.38 (1H, d, J = 2.1 Hz), 8.45 (2H, s), 9.87 (1H, s), 11.41 (1H, s).

例19：化合物番号19の化合物の製造

N-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-2-ヒドロキシ-5-ヨードベンズアミド(化合物番号7; 475mg, 1mmol)、スチレン(130mg, 1.25mmol)、酢酸パラジウム(4.5mg, 0.02mmol)、トリス(オルトートリル)ホスフィン(12.2mg, 0.04mmol)、ジイソプロピルアミン(388mg, 3mmol)、N,N-ジメチルホルムアミド(2mL)の混合物を8時間加熱還流した。反応混合物を室温まで冷却後、水を加え酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を水、飽和食塩水で順次洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロ

マトグラフィー (n-ヘキサン : イソプロピルエーテル = 2 : 1 → 1 : 1) で精製して、標題化合物の淡黄色固体 (173 mg, 38.3%) を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) : δ 7.04 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.20 – 7.29 (3H, m), 7.38 (2H, t, J = 7.5 Hz), 7.59 (2H, d, J = 7.5 Hz), 7.72 (1H, dd, J = 8.4, 2.1 Hz), 7.86 (1H, s), 8.07 (1H, d, J = 2.1 Hz), 8.49 (2H, s), 10.89 (1H, s), 11.33 (1H, br s).

例20：化合物番号20の化合物の製造

N-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-2-ヒドロキシ-5-ヨードベンズアミド(化合物番号7; 950 mg, 2 mmol)、トリメチルシリルアセチレン (246 mg, 2.5 mmol)、トリエチルアミン (2 mL) の N, N-ジメチルホルムアミド (4 mL) 溶液に、アルゴン雰囲気下、テトラキス(トリフェニルホスфин)パラジウム (23 mg, 0.02 mmol)、沃化第一銅 (4 mg, 0.02 mmol) を加え、40°Cで2時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却後、酢酸エチル (100 mL) 及び1規定クエン酸 (100 mL) にあけて攪拌し、次いでセライト濾過した。酢酸エチル層を水、飽和食塩水で順次洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 1.9 : 1) で精製、n-ヘキサンで結晶化して、標題化合物の白色結晶 (286 mg, 32.1%) を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) : δ 0.23 (9H, s), 7.00 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.54 (1H, dd, J = 8.7, 2.4 Hz), 7.85 (1H, s), 7.98 (1H, d, J = 2.1 Hz), 8.46 (2H, s), 10.86 (1H, s), 11.69 (1H, s).

例21：化合物番号21の化合物の製造

N-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-2-ヒドロキシ-5-[(トリメチルシリル)エチニル]ベンズアミド(化合物番号20; 233 mg).

0. 5 mmol) のメタノール (1 mL) 溶液に、2 規定水酸化ナトリウム (1 mL) を加え、室温で 1 時間攪拌した。反応混合物を 2 規定塩酸にあけ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を水、飽和食塩水で順次洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去して得られた残渣をエタノール／水から再結晶して、標題化合物の灰白色結晶 (6.7 mg, 35.9%)を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) : δ 4.11 (1H, s), 7.02 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.55 (1H, dd, J = 8.4, 2.1 Hz), 7.85 (1H, s), 7.98 (1H, d, J = 2.1 Hz), 8.46 (2H, s), 8.46 (2H, s), 10.86 (1H, s), 11.62 (1H, s).

例 22：化合物番号 22 の化合物の製造

原料として、N-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-2-ヒドロキシ-5-ヨードベンズアミド(化合物番号 7)、及びフェニルアセチレンを用いて例 20 と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 40.8%

¹H-NMR (DMSO-d₆) : δ 7.06 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.42-7.46 (3H, m), 7.53-7.57 (2H, m), 7.64 (1H, dd, J = 8.7, 2.1 Hz), 7.86 (1H, s), 8.06 (1H, d, J = 2.1 Hz), 8.48 (2H, s), 10.94 (1H, s), 11.64 (1H, br s).

例 23：化合物番号 23 の化合物の製造

N-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-2-ヒドロキシ-5-ヨードベンズアミド(化合物番号 7; 200 mg, 0.42 mmol) の 1, 2-ジメトキシエタン (3 mL) 溶液に、アルゴン雰囲気下、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (1.6 mg, 0.0014 mmol) を添加し、室温で 5 分間攪拌した。次いでジヒドロキシフェニルボラン (5.7 mg, 0.47 mmol)、1 mol/L 炭酸ナトリウム水溶液 (1.3 mL) を加え、2 時間加熱還流した。反応混合物を室温まで冷却後、希塩酸にあけ、酢酸エチルで抽出

した。酢酸エチル層を水、飽和食塩水で順次洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (*n*-ヘキサン:酢酸エチル = 6 : 1 → 3 : 1) で精製して、標題化合物の白色結晶 (1.09 mg, 61.1%)を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) : δ 7.12 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.33 – 7.38 (1H, m), 7.48 (2H, t, J = 7.5 Hz), 7.67 – 7.70 (2H, m), 7.79 (1H, dd, J = 8.4, 2.4 Hz), 7.87 (1H, s), 8.17 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.49 (2H, s), 10.92 (1H, s), 11.41 (1H, s).

例24：化合物番号24の化合物の製造

原料として、N-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-2-ヒドロキシ-5-(フェニルエチニル)ベンズアミド(化合物番号22)を用いて例12(4)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 86.2%

¹H-NMR (DMSO-d₆) : δ 2.88 (4H, s), 6.93 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.15 – 7.34 (6H, m), 7.76 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.84 (1H, s), 8.47 (2H, s), 10.79 (1H, s), 11.15 (1H, s).

例25：化合物番号25の化合物の製造

原料として、2-ヒドロキシ-5-(トリフルオロメチル)安息香酸、及び3,5-ビス(トリフルオロメチル)アニリンを用いて例3と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 44.7%

¹H-NMR (CDCl₃) : δ 7.17 (1H, d, J = 9.0 Hz) 7.72 – 7.75 (2H, m), 7.86 (1H, s), 8.17 (2H, s), 8.35 (1H, s) 11.88 (1H, s).

[2-ヒドロキシ-5-(トリフルオロメチル)安息香酸:「ケミカル・アンド・

ファーマシューティカル・ブレティン (Chemical & Pharmaceutical Bulletin)],

1996年, 第44巻, 第4号, p. 734-745参照]

例26: 化合物番号26の化合物の製造

原料として、2-ヒドロキシ-5-(ペントフルオロエチル)安息香酸、及び3,5-ビス(トリフルオロメチル)アニリンを用いて例3と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 65.7%

¹H-NMR (CDCl₃): δ 7.19 (1H, d, J=9.0Hz), 7.70 (1H, dd, J=8.7, 2.1Hz), 7.81 (1H, d, J=2.1Hz), 8.17 (2H, s), 8.37 (1H, s), 11.92 (1H, s).

[2-ヒドロキシ-5-(ペントフルオロエチル)安息香酸:「ケミカル・アンド・ファーマシューティカル・ブレティン (Chemical & Pharmaceutical Bulletin)],

1996年, 第44巻, 第4号, p. 734-745参照]

例27: 化合物番号27の化合物の製造

原料として、2-ヒドロキシ-5-(ピロール-1-イル)安息香酸、及び3,5-ビス(トリフルオロメチル)アニリンを用いて例3と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 57.8%

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 6.27 (2H, dd, J=2.4, 1.8Hz), 7.10 (1H, d, J=9.0Hz), 7.29 (2H, dd, J=2.4, 1.8Hz), 7.66 (1H, dd, J=9.0, 2.7Hz), 7.86 (1H, s), 7.98 (1H, d, J=2.4Hz), 8.47 (2H, s), 10.89 (1H, s), 11.24 (1H, s).

例28: 化合物番号28の化合物の製造

原料として、N-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-2-ヒドロキシ-5-ヨードベンズアミド(化合物番号7)、及び2-チオフェンボロン酸を用いて例23と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：44.4%

¹H-NMR (DMSO-d₆) : δ 7.08 (1H, d, J=8.4Hz), 7.14 (1H, dd, J=5.4, 3.6Hz), 7.45 (1H, dd, J=3.6, 1.2Hz), 7.51 (1H, dd, J=5.1, 0.9Hz), 7.75 (1H, dd, J=8.4, 2.4Hz), 7.59 (1H, s), 8.08 (1H, d, J=2.4Hz), 8.48 (2H, s), 10.91 (1H, s), 11.38 (1H, s).

例29：化合物番号29の化合物の製造

原料として、N-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-2-ヒドロキシ-5-ヨードベンズアミド(化合物番号7)、及び3-チオフェンボロン酸を用いて例23と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：38.7%

¹H-NMR (DMSO-d₆) : δ 7.06 (1H, d, J=8.7Hz), 7.57 (1H, dd, J=4.8, 1.5Hz), 7.66 (1H, dd, J=4.8, 3.0Hz), 7.81-7.84 (2H, m), 7.86 (1H, s), 8.18 (1H, d, J=2.1Hz), 8.49 (2H, s), 10.90 (1H, s), 11.33 (1H, s).

例30：化合物番号30の化合物の製造

(1) 2-ベンジルオキシー-5-(2-ブロモアセチル)-N-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]ベンズアミド
5-アセチル-2-ベンジルオキシ-N-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]ベンズアミド(例12(3)の化合物；4.81g, 10mmol)のテトラヒドロフラン(30ml)溶液に、フェニルトリメチルアンモニウムトリブロミド(3.75g, 10mmol)を加え、室温で12時間攪拌した。反応混合物を水にあけ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を亜硫酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で順次洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(n-ヘキ

サン：酢酸エチル=4:1)で精製、酢酸エチル/n-ヘキサンから再結晶して、標題化合物の白色固体(2.39g, 42.7%)を得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆) : δ 4.91(2H, s), 5.36(2H, s), 7.32-7.35(3H, m), 7.47(1H, d, J=9.0Hz), 7.52-7.56(2H, m), 7.82(1H, s), 8.21(1H, dd, J=8.7, 2.4Hz), 8.29(1H, d, J=2.4Hz), 8.31(2H, s), 10.91(1H, s).

(2) 2-ベンジルオキシ-N-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-5-(2-メチルチアゾール4-イル)ベンズアミド

2-ベンジルオキシ-5-(2-プロモアセチル)-N-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]ベンズアミド(280mg, 0.5mmol)、チオアセタミド(41mg, 0.55mmol)、炭酸水素ナトリウム(50mg, 0.60mmol)、エタノール(15mL)の混合物を1時間加熱還流した。反応混合物を室温まで冷却後、水にあけ、炭酸水素ナトリウムで中和、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を水、飽和食塩水で順次洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(n-ヘキサン：酢酸エチル=4:1)で精製して、標題化合物の白色固体(1.81mg, 67.5%)を得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆) : δ 2.72(3H, s), 5.29(2H, s), 7.33-7.36(3H, m), 7.40(1H, d, J=9.0Hz), 7.54-7.57(2H, m), 7.81(1H, s), 7.94(1H, s), 8.12(1H, dd, J=8.7, 2.1Hz), 8.27(1H, d, J=2.1Hz), 8.31(2H, s), 10.86(1H, s).

(3) N-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-2-ヒドロキシ-5-(2-メチルチアゾール4-イル)ベンズアミド(化合物番号30)
2-ベンジルオキシ-N-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-5-(2-メチルチアゾール4-イル)ベンズアミド(160mg, 0.3mm)

o 1)、10%パラジウムー炭素(240mg)にエタノール(10mL)を加え、水素雰囲気下、3.5時間攪拌した。反応混合物を濾過し、溶媒を減圧留去して、標題化合物の白色固体(103.4mg, 79.2%)を得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆) : δ 2.72(3H, s), 7.08(1H, d, J=8.7Hz), 7.83(1H, s), 7.85(1H, s), 8.01(1H, dd, J=8.7, 2.4Hz), 8.42(1H, d, J=2.1Hz), 8.50(2H, s), 10.96(1H, s), 11.40(1H, s).

例31：化合物番号31の化合物の製造

2-ベンジルオキシ-5-(2-ブロモアセチル)-N-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]ベンズアミド(例12(3)の化合物; 280mg, 0.5mmol)、2-アミノピリジン(51.8mg, 0.55mmol)、炭酸水素ナトリウム(50mg, 0.6mmol)、エタノール(10mL)の混合物を2時間加熱還流した。反応混合物を室温まで冷却後、炭酸水素ナトリウム水溶液にあけ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を水、飽和食塩水で順次洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(n-ヘキサン:酢酸エチル=1:2)で精製して、白色固体(130.3mg)を得た。次いでこの固体(108mg, 0.19mol)と10%パラジウムー炭素(11mg)、エタノール(8mL)、酢酸エチル(8mL)の混合物を、水素雰囲気下、7時間攪拌した。反応混合物を濾過し、溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(n-ヘキサン:酢酸エチル=1:3)で精製して、標題化合物の白色固体(18.3mg, 20.2%)を得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆) : δ 6.90(1H, dt, J=6.6, 0.9Hz), 7.10(1H, d, J=8.7Hz), 7.25(1H, m), 7.57(1H, d, J=9.0Hz), 7.86(1H, s), 8.04(1H, dd, J=8.7, 2.1Hz), 8.35(1H, s), 8.48-8.56(4H, m), 11.00(1H, s), 11.41(1H, s).

例32：化合物番号32の化合物の製造

(1) N-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-5-ヨード-2-メトキシメトキシベンズアミド

N-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-2-ヒドロキシ-5-ヨードベンズアミド(化合物番号7; 4.75 g, 10 mmol)、クロロメチルメチルエーテル(1.14 mL, 15 mmol)、炭酸カリウム(2.76 g, 20 mmol)、アセトン(50 mL)の混合物を8時間加熱還流した。反応混合物を室温まで冷却後、希塩酸にあけ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を水、飽和食塩水で順次洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(n-ヘキサン:酢酸エチル=3:1)で精製、n-ヘキサン/酢酸エチルから再結晶して、標題化合物の白色固体(3.96 g, 76.3%)を得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆): δ 3.38(3H, s), 5.28(2H, s), 7.12(1H, d, J=9.0 Hz), 7.81(1H, s), 7.82(1H, dd, J=8.7, 2.4 Hz), 7.88(1H, d, J=2.4 Hz), 8.40(2H, s), 10.87(1H, s).

(2) N-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-2-メトキシメトキシ-5-(ピリジン-2-イル)ベンズアミド

N-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-5-ヨード-2-メトキシメトキシベンズアミド(0.20 g, 0.39 mmol)のN, N-ジメチルホルムアミド(8 mL)溶液に、トリー-n-ブチル(2-ピリジル)スズ(0.13 mL, 0.41 mmol)、ジクロロビス(トリフェニルホスфин)パラジウム(32.1 mg, 0.05 mmol)を加え、100°Cで1.5時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却後、水にあけ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を水、飽和食塩水で順次洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(n-ヘキサン:酢酸エチル=2:1→1:1)で精製して、標題化合物の白色粉末(37.9 mg,

20. 8%)を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) : δ 3.64 (3H, s), 5.53 (2H, s), 7.23-7.28 (1H, m), 7.36 (1H, d, J=8.7Hz), 7.65 (1H, s), 7.77-7.84 (2H, m), 8.20 (2H, s), 8.31 (1H, dd, J=8.7, 2.4Hz), 8.68-8.70 (1H, m), 8.83 (1H, d, J=2.4Hz), 10.12 (1H, s).

(3) N-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-2-ヒドロキシ-5-(ピリジン-2-イル)ベンズアミド(化合物番号32)

N-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-2-メトキシメトキシ-5-(ピリジン-2-イル)ベンズアミド(37.9mg, 0.08mmol)にメタノール(3ml)、濃塩酸(0.5ml)を加え、2時間加熱還流した。反応混合物を室温まで冷却後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液にあけ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を水、飽和食塩水で順次洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(n-ヘキサン:酢酸エチル=2:1)で精製して、標題化合物の白色粉末(16.2mg, 47.2%)を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) : δ 7.13 (1H, d, J=8.4Hz), 7.33 (1H,ddd, J=7.5, 6.3, 1.2Hz), 7.86-7.91 (2H, m), 7.97 (1H, d, J=7.8Hz), 8.20 (1H, dd, J=8.7, 2.1Hz), 8.50 (2H, s), 8.59 (1H, d, J=2.4Hz), 8.64-8.66 (1H, m), 10.97 (1H, s), 11.53 (1H, s).

例33：化合物番号33の化合物の製造

原料として、5-メトキシサリチル酸、及び3, 5-ビス(トリフルオロメチル)アニリンを用いて例3と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：56.8%

¹H-NMR (DMSO-d₆) : δ 3.77 (3H, s), 6.97 (1H, d,

$J = 9.0\text{ Hz}$), 7.10 (1H, dd, $J = 9.0, 3.0\text{ Hz}$), 7.43 (1H, d, $J = 3.0\text{ Hz}$), 7.84 (1H, s), 8.47 (2H, s), 10.84 (1H, s), 10.91 (1H, s).

例34：化合物番号34の化合物の製造

(1) 5-アセチル-2-メトキシ安息香酸 メチルエステル

5-アセチルサリチル酸 メチルエステル (5.00 g, 25.7 mmol)、炭酸カリウム (7.10 g, 51.4 mmol)、N,N-ジメチルホルムアミド (25 mL) の混合物に、氷冷下、沃化メチル (2.5 mL, 40.1 mmol) を加え、室温で3時間攪拌した。反応混合物を水にあけ、塩酸で中和、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を水、飽和食塩水で順次洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去して得られた残渣を懸濁洗浄 (イソプロピルエーテル/n-ヘキサン) して、標題化合物の白色結晶 (5.17 g, 96.5%)を得た。

$^1\text{H-NMR} (\text{CDCl}_3)$: δ 2.59 (3H, s), 3.92 (3H, s), 3.99 (3H, s), 7.04 (1H, d, $J = 8.7\text{ Hz}$), 8.12 (1H, dd, $J = 8.7, 2.4\text{ Hz}$), 8.41 (1H, d, $J = 2.4\text{ Hz}$).

(2) 5-イソブチリル-2-メトキシ安息香酸 メチルエステル

5-アセチル-2-メトキシ安息香酸 メチルエステル (0.50 g, 2.40 mmol)、tert-ブロキシカリウム (0.81 g, 7.22 mmol)、テトラヒドロフラン (10 mL) の混合物に、氷冷下、沃化メチル (0.5 mL, 8.03 mmol) を加え、室温で1時間攪拌した。反応混合物を水にあけ、塩酸で中和、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を水、飽和食塩水で順次洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン:酢酸エチル=3:1→2:1) で精製して、標題化合物の薄黄色オイル (143.1 mg, 25.2%)を得た。

$^1\text{H-NMR} (\text{CDCl}_3)$: δ 1.22 (6H, d, $J = 6.9\text{ Hz}$), 3.52 (1H, m), 3.92 (3H, s), 3.98 (3H, s), 7.05 (1H, d, $J = 8.7\text{ Hz}$), 8.13 (1H, dd, $J = 8.7, 2.4\text{ Hz}$), 8.

4.2 (1H, d, J = 2.4 Hz).

(3) 5-イソブチリル-2-メトキシ安息香酸

5-イソブチリル-2-メトキシ安息香酸 メチルエステル (143.1 mg, 0.60 mmol) のメタノール (5 mL) 溶液に、2規定水酸化ナトリウム溶液 (1 mL) を加え、1時間加熱還流した。反応混合物を室温まで冷却後、2規定塩酸にあけ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を水、飽和食塩水で順次洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去して、標題化合物の白色結晶 (134 mg, 定量的)を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) : δ 1.22 (6H, d, J = 6.9 Hz), 3.59 (1H, m), 4.15 (3H, s), 7.16 (1H, d, J = 8.7 Hz), 8.24 (1H, dd, J = 8.7, 2.4 Hz), 8.73 (1H, d, J = 2.1 Hz).

(4) 5-イソブチリル-N-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-2-メトキシベンズアミド

原料として、5-イソブチリル-2-メトキシ安息香酸、及び3,5-ビス(トリフルオロメチル)アニリンを用いて例3と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 61.4%

¹H-NMR (CDCl₃) : δ 1.23 (6H, d, J = 6.9 Hz), 3.64 (1H, m), 4.20 (3H, s), 7.18 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.65 (1H, s), 8.19 (2H, s), 8.22 (1H, dd, J = 8.7, 2.1 Hz), 8.88 (1H, d, J = 2.1 Hz), 9.98 (1H, s).

(5) N-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-2-ヒドロキシ-5-イソブチリルベンズアミド(化合物番号34)

5-イソブチリル-N-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-2-メトキシベンズアミド (143.4 mg, 0.33 mmol)、2,4,6-コリジン (3 mL)、沃化リチウム (53.1 mg, 0.40 mmol) の混合物を

1時間加熱還流した。反応混合物を室温まで冷却後、2規定塩酸にあけ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(n -ヘキサン：酢酸エチル=3：1)で精製し、酢酸エチル／イソプロピルエーテルで結晶化して、標題化合物の白色結晶(90.3mg, 65.3%)を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) : δ 1.12 (6H, d, J=6.9Hz), 3.66 (1H, m), 7.12 (1H, d, J=8.4Hz), 7.85 (1H, s), 8.07 (1H, dd, J=8.4, 2.4Hz), 8.45 (1H, d, J=2.4Hz), 8.47 (2H, s), 10.93 (1H, s), 11.95 (1H, br s).

例35：化合物番号35の化合物の製造

原料として、4-ヒドロキシイソフタル酸-1-メチルエステル、及び3,5-ビス(トリフルオロメチル)アニリンを用いて例3と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：91.5%

¹H-NMR (DMSO-d₆) : δ 3.85 (3H, s), 7.12 (1H, d, J=8.4Hz), 7.86 (1H, s), 8.02 (1H, dd, J=8.7, 2.4Hz), 8.46-8.47 (3H, m), 10.96 (1H, s), 12.03 (1H, br s).

[4-ヒドロキシイソフタル酸-1-メチルエステル：「ジャーナル・オブ・ザ・ケミカル・ソサイエティー (Journal of the Chemical Society)」, (英国), 1956年, p. 3099-3107参照]

例36：化合物番号36の化合物の製造

N-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-4-ヒドロキシイソフタラミン酸メチルエステル(化合物番号35; 2.85g, 7mmol)のメタノール/テトラヒドロフラン(14mL+14mL)懸濁液に、2規定水酸化ナトリウム水溶液(14mL)を加え、2時間加熱還流した。反応混合物を室温

まで冷却後、2規定塩酸(20mL)を加え、析出した固体を濾取、水洗、乾燥して、標題化合物の白色結晶(2.68g, 97.4%)を得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆) : δ 7.10(1H, d, J=8.7Hz), 7.82(1H, s), 7.86(1H, s), 8.01(1H, dd, J=8.7, 2.4Hz), 8.47(2H, s), 8.48(1H, d, J=2.4Hz), 10.97(1H, s), 11.98(1H, brs).

以下の実施例において例36の方法が引用されている場合、塩基としては、水酸化ナトリウム、炭酸カリウム等の無機塩基を用いた。また、反応溶媒としては、水、メタノール、エタノール、テトラヒドロフラン等の溶媒を単独若しくは混合して用いた。

例37：化合物番号37の化合物の製造

4-ヒドロキシイソフタル酸(182mg, 1mmol)、3,5-ビス(トリフルオロメチル)アニリン(687mg, 3mmol)、三塩化リン(87μL; 1mmol)、トルエン(10mL)を用いて例3と同様の操作を行い、標題化合物の白色結晶(151mg, 25.0%)を得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆) : δ 7.18(1H, d, J=8.7Hz), 7.82(1H, s), 7.86(1H, s), 8.11(1H, dd, J=8.7, 2.4Hz), 8.50(2H, s), 8.54(2H, s), 8.56(1H, d, J=2.4Hz), 10.79(1H, s), 10.99(1H, s), 11.84(1H, brs).

例38：化合物番号38の化合物の製造

(1) 4-ベンジルオキシーN-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]イソフタラミン酸メチルエステル
水素化ナトリウム(60%; 1.04g, 26mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド(100mL)懸濁液に、冰冷下、N-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-4-ヒドロキシイソフタラミン酸メチルエステル(化合物番号35; 8.15g, 20mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド(1

0.0 mL) 溶液を加え、室温で1時間攪拌した。次いでベンジルプロミド(4.45 g, 2.6 mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド(1.0 mL)溶液を加え、60°Cで3時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却後、を氷水にあけ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を水、飽和食塩水で順次洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去して得られた残渣を酢酸エチル/n-ヘキサンから再結晶して、標題化合物の白色固体(5.38 g, 54.1%)を得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆): δ 3.87(3H, s), 5.33(2H, s), 7.33-7.36(3H, m), 7.46(1H, d, J=8.7 Hz), 7.53-7.56(2H, m), 7.82(1H, s), 8.15(1H, dd, J=8.7, 2.1 Hz), 8.25(1H, d, J=2.1 Hz) 8.28(2H, s), 10.87(1H, s).

(2) 4-ベンジルオキシ-N-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]イソフタラミン酸

原料として、4-ベンジルオキシ-N-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]イソフタラミン酸メチルエステルを用いて例36と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 79.7%

¹H-NMR(DMSO-d₆): δ 5.32(2H, s), 7.32-7.34(3H, m), 7.43(1H, d, J=8.7 Hz), 7.52-7.56(2H, m), 7.81(1H, s), 8.12(1H, dd, J=8.7, 2.1 Hz), 8.22(1H, d, J=2.1 Hz), 8.28(2H, s), 10.85(1H, s), 13.81(1H, br s).

(3) 4-ベンジルオキシ-N³-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-N¹-ジメチルイソフタルアミド

4-ベンジルオキシ-N-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]イソフタラミン酸(242 mg, 0.50 mmol)、ジメチルアミン塩酸塩(41 mg, 0.50 mmol)、トリエチルアミン(51 mg, 0.50 mmol)の

テトラヒドロフラン（5 mL）溶液に、氷冷下、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩（以下、WSC·HClと略す；95 mg, 0.50 mmol）を加え、室温で3時間攪拌した。反応混合物を水にあけ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を希塩酸、水、飽和食塩水で順次洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル=1:4）で精製して、標題化合物の白色固体（165 mg, 64.9%）を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) : δ 2.99 (6H, s) 5.29 (2H, s), 7.32-7.38 (4H, m), 7.52-7.56 (2H, m), 7.64 (1H, dd, J=8.7, 2.1 Hz), 7.73 (1H, d, J=2.1 Hz), 7.80 (1H, s), 8.28 (2H, s), 10.83 (1H, s).

以下の実施例において例38(3)の方法が引用されている場合、塩基としては、ピリジン、トリエチルアミン等の有機塩基を用いた。また、反応溶媒としては、ジクロロメタン、テトラヒドロフラン等の溶媒を単独若しくは混合して用いた。

(4) N³-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-4-ヒドロキシ-N¹, N¹-ジメチルイソフタルアミド(化合物番号38)

4-ベンジルオキシ-N³-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-N¹, N¹-ジメチルイソフタルアミド(141 mg, 0.28 mmol)、5%パラジウム-炭素(14 mg)、エタノール(5 mL)、酢酸エチル(5 mL)混合物を、水素雰囲気下、室温で1時間攪拌した。反応混合物を濾過し、濾液を減圧留去して、標題化合物の白色固体(106 mg, 91.2%)を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) : δ 2.98 (6H, s), 7.02 (1H, d, J=8.7 Hz), 7.52 (1H, dd, J=8.7, 2.1 Hz), 7.84 (1H, s), 7.95 (1H, d, J=2.1 Hz), 8.46 (2H, s), 11.10 (1H, br s), 11.63 (1H, br s).

例39：化合物番号39の化合物の製造

(1) 2-ベンジルオキシ-N-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニ

ル] - 5 - (ピペリジン-1-カルボニル) ベンズアミド

原料として、4-ベンジルオキシ-N-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]イソフタラミン酸(例38(2)の化合物)、及びピペリジンを用いて例38(3)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：56.4%

¹H-NMR(CDCl₃) : δ 1.53-1.70(6H, m), 3.44(2H, br s), 3.70(2H, br s), 5.26(2H, s), 7.24(1H, d, J=8.7Hz), 7.26(1H, s), 7.52-7.58(5H, m), 7.66(2H, s), 7.74(1H, dd, J=8.7, 2.4Hz), 8.37(1H, d, J=2.1Hz), 10.27(1H, s).

(2) N-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-2-ヒドロキシ-5-(ピペリジン-1-カルボニル)ベンズアミド(化合物番号39)

原料として、2-ベンジルオキシ-N-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-5-(ピペリジン-1-カルボニル)ベンズアミドを用いて例38(4)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：96.3% 白色固体

¹H-NMR(DMSO-d₆) : δ 1.51(4H, br s), 1.60-1.65(2H, m), 3.47(4H, br s), 7.04(1H, d, J=8.4Hz), 7.48(1H, dd, J=8.4, 2.1Hz), 7.85(1H, s), 7.92(1H, d, J=2.1Hz), 8.46(2H, s), 10.99(1H, s), 11.64(1H, br s).

例40：化合物番号40の化合物の製造

(1) 2-ベンジルオキシ-5-(4-ベンジルピペリジン-1-カルボニル)-N-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]ベンズアミド

原料として、4-ベンジルオキシ-N-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]イソフタラミン酸(例38(2)の化合物)、及び4-ベンジルピペリジンを用いて例38(3)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：76.7%

¹H-NMR (CD₃OD) : δ 1.18-1.38 (2H, m), 1.67 (1H, br s), 1.74 (1H, br s), 1.84-1.93 (1H, m), 2.60 (2H, d, J=7.2Hz), 2.83 (1H, br s), 3.10 (1H, br s), 3.78 (1H, br s), 4.59 (1H, br s), 5.34 (2H, s), 7.15-7.18 (3H, m), 7.24-7.28 (2H, m), 7.40-7.46 (4H, m), 7.57-7.63 (3H, m), 7.65 (1H, dd, J=8.7, 2.4Hz), 7.96 (2H, s), 8.05 (1H, d, J=2.1Hz).

(2) N-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-2-ヒドロキシ-5-(4-ベンジルピペリジン-1-カルボニル)ベンズアミド(化合物番号40)

原料として、2-ベンジルオキシー-5-(4-ベンジルピペリジン-1-カルボニル)-N-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]ベンズアミドを用いて例38(4)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率 54.3% 白色固体

¹H-NMR (DMSO-d₆) : δ 1.08-1.22 (2H, m), 1.59-1.62 (2H, m), 1.77-1.80 (1H, m), 2.50-2.55 (2H, m), 2.87 (2H, br s), 3.75 (1H, br), 4.39 (1H, br), 7.06 (1H, d, J=8.4Hz), 7.17-7.20 (3H, m), 7.28 (2H, t, J=7.2Hz), 7.49 (1H, dd, J=8.4, 2.1Hz), 7.84 (1H, s), 7.93 (1H, d, J=2.1Hz), 8.47 (2H, s), 10.89 (1H, s), 11.65 (1H, s).

例41：化合物番号41の化合物の製造

(1) 2-メトキシ-5-スルファモイル安息香酸

メチル 2-メトキシ-5-スルファモイルベンゾエート (4.91g, 20mmol) のメタノール (30mL) 溶液に、2規定水酸化ナトリウム溶液 (30

mL, 60 mmol) を加え、室温で1時間攪拌した。反応混合物を2規定塩酸にあけ、析出した固体を濾取して、標題化合物の白色固体(4.55g, 98.3%)を得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆) : δ 3.89(3H, s), 7.30(1H, d, J=8.7Hz), 7.32(2H, s), 7.92(1H, dd, J=8.7, 2.7Hz), 8.09(1H, d, J=2.7Hz), 13.03(1H, br).

(2) N-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-2-メトキシ-5-スルファモイルベンズアミド

原料として、2-メトキシ-5-スルファモイル安息香酸、及び3,5-ビス(トリフルオロメチル)アニリンを用いて例12(3)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 24.2%

¹H-NMR(DMSO-d₆) : δ 3.97(3H, s), 7.38(2H, s), 7.39(1H, d, J=8.7Hz), 7.85(1H, s), 7.96(1H, dd, J=8.7, 2.4Hz), 8.06(1H, d, J=2.4Hz), 8.43(2H, s), 10.87(1H, s).

(3) N-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-5-ジメチルスルファモイル-2-メトキシベンズアミド

N-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-2-メトキシ-5-スルファモイルベンズアミド(442mg, 1.0mmol)、沃化メチル(710mg, 5.0mmol)、炭酸カリウム(415mg, 3.0mmol)、アセトニトリル(10mL)の懸濁液を3時間加熱還流した。反応混合液を室温まで冷却後、水にあけ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を水、飽和食塩水で順次洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去して得られた残渣をn-ヘキサン/酢酸エチルから再結晶して、標題化合物の白色固体(207mg, 44.1%)を得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆) : δ 2.62(6H, s), 3.99(3H, s),

7. 45 (1H, d, J = 9. 0 Hz), 7. 85 (1H, s), 7. 91 (1H, dd, J = 8. 7, 2. 4 Hz), 7. 95 (1H, d, J = 2. 4 Hz) 8. 43 (2H, s), 10. 90 (1H, s).

(4) N-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-5-ジメチルスルファモイル-2-ヒドロキシベンズアミド(化合物番号41)

原料として、N-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-5-ジメチルスルファモイル-2-メトキシベンズアミドを用いて例34(5)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：45. 5%

¹H-NMR (DMSO-d₆) : δ 2. 61 (6H, s), 7. 20 (1H, d, J = 8. 7 Hz), 7. 77 (1H, dd, J = 8. 7, 2. 1 Hz), 7. 86 (1H, s), 8. 14 (1H, d, J = 2. 1 Hz) 8. 45 (2H, s), 11. 16 (1H, s), 12. 15 (1H, br).

例42：化合物番号42の化合物の製造

(1) N-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-2-メトキシ-5-(ピロール-1-スルホニル)ベンズアミド

N-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-2-メトキシ-5-スルファモイルベンズアミド(例41(2)の化合物；442mg, 1mmol)、2, 5-ジメトキシテトラヒドロフラン(159mg, 1. 2mmol)、酢酸(5mL)の混合物を2時間加熱還流した。反応混合物を室温まで冷却後、水にあけ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(n-ヘキサン：酢酸エチル=3:2)で精製して、標題化合物の白色固体(436. 5mg, 88. 6%)を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) : δ 3. 96 (3H, s), 6. 36 (2H, d, J = 2. 4, 2. 1 Hz), 7. 37 (2H, dd, J = 2. 4, 2. 1 Hz),

7. 42 (1H, d, J = 9. 0 Hz), 7. 85 (1H, s), 8. 80 (1H, dd, J = 9. 0, 2. 4 Hz) 8. 18 (1H, d, J = 2. 7 Hz), 8. 38 (2H, s), 10. 92 (1H, s).

(2) N-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-2-ヒドロキシ-5-(ピロール-1-スルホニル)ベンズアミド(化合物番号42)

原料として、N-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-2-メトキシ-5-(ピロール-1-スルホニル)ベンズアミドを用いて例34(5)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：79. 4%

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 6. 36 (2H, dd, J = 2. 4, 2. 1 Hz), 7. 18 (1H, d, J = 9. 0 Hz), 7. 34 (2H, dd, J = 2. 4, 2. 1 Hz), 7. 86 (1H, s), 7. 99 (1H, dd, J = 9. 0, 2. 7 Hz) 8. 31 (1H, d, J = 2. 7 Hz), 8. 42 (2H, s), 10. 98 (1H, s).

例43：化合物番号43の化合物の製造

原料として、N-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-2-ヒドロキシ-5-ニトロベンズアミド(化合物番号8)を用いて例38(4)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：98. 0%

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 4. 79 (2H, br s), 6. 76 (1H, d, J = 2. 1 Hz), 6. 76 (1H, s), 7. 09 (1H, dd, J = 2. 1, 1. 2 Hz), 7. 80 (1H, s), 8. 45 (2H, s), 10. 30 (1H, br), 10. 84 (1H, s).

例44：化合物番号44の化合物の製造

原料として、5-ジメチルアミノサリチル酸、及び3, 5-ビス(トリフルオロメチル)アニリンを用いて例3と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：28. 8%

¹H-NMR (DMSO-d₆) : δ 2.85 (6H, s), 6.92 (1H, d, J = 9.0 Hz), 7.01 (1H, dd, J = 8.7, 3.0 Hz), 7.22 (1H, d, J = 3.0 Hz), 7.84 (1H, s), 8.47 (2H, s), 10.62 (1H, s), 10.83 (1H, s).

例45：化合物番号45の化合物の製造

アルゴン雰囲気下、5-アミノ-N-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-2-ヒドロキシベンズアミド(化合物番号43; 364mg, 1mmol)、ピリジン(95mg, 1.2mmol)、テトラヒドロフラン(10mL)の混合物に、氷冷下、ベンゾイルクロリド(155mg, 1.1mmol)を加え、1時間攪拌した。反応混合物を水にあけ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を水、飽和食塩水で順次洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(n-ヘキサン:酢酸エチル=4:1)で精製して、標題化合物の白色固体(121mg, 25.7%)を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) : δ 7.04 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.51-7.62 (3H, m), 7.81 (1H, dd, J = 8.7, 2.4 Hz), 7.83 (1H, s), 7.98 (2H, d, J = 7.2 Hz), 8.22 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.49 (2H, s), 10.27 (1H, s), 10.89 (1H, s), 11.07 (1H, s).

例46：化合物番号46の化合物の製造

5-アミノ-N-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-2-ヒドロキシベンズアミド(化合物番号43; 100.2mg, 0.28mmol)のアセトニトリル(4mL)溶液に、4-ジメチルアミノピリジン(3mg), フェニルイソシアネート(30μL, 0.28mmol)を加え、60°Cで5分間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却後、溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=1:1)で精製して、標題化合物の薄褐色固体(54.8mg, 41.2%)を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) : δ 6.93-6.98 (1H, m), 6.97 (1H, d, J=9.3Hz), 7.27 (2H, t, J=7.8Hz), 7.34-7.46 (2H, m), 7.50 (1H, dd, J=9.0, 2.4Hz), 7.83 (1H, s), 7.88 (1H, s), 8.47 (2H, s), 8.56 (1H, s), 8.63 (1H, s), 10.87 (1H, s), 10.89 (1H, s).

例47：化合物番号47の化合物の製造

原料として、5-アミノ-N-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-2-ヒドロキシベンズアミド(化合物番号43)、及びフェニルイソチオシアネートを用いて例46と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：66.3%

¹H-NMR (DMSO-d₆) : δ 7.00 (1H, d, J=8.4Hz), 7.13 (1H, tt, J=7.5, 1.2Hz), 7.34 (2H, t, J=7.8Hz), 7.45-7.51 (3H, m), 7.84 (1H, s), 7.87 (1H, d, J=2.7Hz), 8.47 (2H, s), 9.65 (1H, s), 9.74 (1H, s), 10.84 (1H, s), 11.32 (1H, s).

例48：化合物番号48の化合物の製造

原料として、5-[(4-ニトロフェニル)ジアゼニル]サリチル酸、及び3,5-ビス(トリフルオロメチル)アニリンを用いて例3と同様な操作を行い、標題化合物を得た。

収率：11.3%

¹H-NMR (DMSO-d₆) : δ 7.23 (1H, d, J=9.0Hz), 7.87 (1H, s), 8.06 (2H, d, J=9.0Hz), 8.10 (1H, d, J=9.0, 2.4Hz), 8.44 (2H, d, J=9.0Hz), 8.50 (2H, s), 8.53 (1H, d, J=2.4Hz), 11.13 (1H, s), 12.14 (1H, br).

例49：化合物番号49の化合物の製造

原料として、5-([(4-ピリジン-2-イル)スルファモイル]フェニル)ジ

アゼニル) サリチル酸、及び 3, 5-ビス(トリフルオロメチル) アニリンを用いて例 3 と同様な操作を行い、標題化合物を得た。

収率：7.9%

¹H-NMR (DMSO-d₆) : δ 6.87 (1H, t, J = 6.0 Hz), 7.22 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.21-7.23 (1H, m), 7.77 (1H, t, J = 8.4 Hz), 7.87 (1H, s), 7.95-7.98 (3H, m), 8.03-8.07 (4H, m), 8.47 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.49 (2H, s), 11.14 (1H, s), 12.03 (1H, br).

例 50：化合物番号 50 の化合物の製造

(1) 4-アセチルアミノ-5-クロロ-2-メトキシ安息香酸

原料として、4-アセチルアミノ-5-クロロ-2-メトキシ安息香酸 メチルエステルを用いて例 36 と同様な操作を行い、標題化合物を得た。

収率：88.0%

¹H-NMR (DMSO-d₆) : δ 2.16 (3H, s), 3.78 (3H, s), 7.72 (1H, s), 7.77 (1H, s), 9.57 (1H, s), 12.74 (1H, s).

(2) 4-アセチルアミノ-N-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-5-クロロ-2-メトキシベンズアミド

原料として、4-アセチルアミノ-5-クロロ-2-メトキシ安息香酸、及び 3, 5-ビス(トリフルオロメチル) アニリンを用いて例 12 (3) と同様な操作を行い、標題化合物を得た。

収率：23.8%

¹H-NMR (DMSO-d₆) : δ 2.17 (3H, s), 3.89 (3H, s), 7.77-7.82 (3H, m), 8.45-8.49 (2H, m), 9.66 (1H, s), 10.68 (1H, s).

(3) 4-アセチルアミノ-N-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-5-クロロ-2-ヒドロキシベンズアミド (化合物番号 50)

原料として、4-アセチルアミノ-N-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-5-クロロ-2-メトキシベンズアミドを用いて例3 4 (5)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：72.8%

¹H-NMR (DMSO-d₆) : δ 2.17 (3H, s), 7.75 (1H, s), 7.82 (1H, s), 7.95 (1H, s), 8.44 (2H, s), 9.45 (1H, s), 11.16 (1H, br s), 11.63 (1H, br s).

例5 1：化合物番号5 1の化合物の製造

原料として、4-クロロサリチル酸、及び3, 5-ビス(トリフルオロメチル)アニリンを用いて例3と同様な操作を行い、標題化合物を得た。

収率：55.8%

¹H-NMR (DMSO-d₆) : δ 7.05-7.08 (2H, m), 7.84-7.87 (2H, m), 8.45 (2H, s), 10.84 (1H, s) 11.64 (1H, br s).

例5 2：化合物番号5 2の化合物の製造

原料として、6-ヒドロキシサリチル酸、及び3, 5-ビス(トリフルオロメチル)アニリンを用いて例3と同様な操作を行い、標題化合物を得た。

収率：86.9%

¹H-NMR (DMSO-d₆) : δ 6.36 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.13 (1H, t, J = 8.4 Hz), 7.79 (1H, s), 8.38 (2H, s), 11.40 (2H, br s), 11.96 (1H, br s).

例5 3：化合物番号5 3の化合物の製造

原料として、4-メチルサリチル酸、及び3, 5-ビス(トリフルオロメチル)アニリンを用いて例3と同様な操作を行い、標題化合物を得た。

収率：42.9%

¹H-NMR (DMSO-d₆) : δ 2.32 (3H, s) 6.82 (1H, d, J = 6.6 Hz) 6.84 (1H, s) 7.83 (1H, s) 7.84 (1H,

d, J = 8. 5 Hz) 8. 47 (2H, s) 10. 76 (1H, s) 11. 44 (1H, s).

例 5 4 : 化合物番号 5 4 の化合物の製造

原料として、5-ブロモ-4-ヒドロキシサリチル酸、及び3, 5-ビス(トリフルオロメチル)アニリンを用いて例 3 と同様な操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 82. 4 %

¹H-NMR (CDCl₃): δ 5. 89 (1H, s) 6. 70 (1H, s) 7. 69 (2H, s) 7. 95 (1H, s) 8. 12 (2H, s) 11. 62 (1H, s).

例 5 5 : 化合物番号 5 5 の化合物の製造

原料として、4-ヒドロキシサリチル酸、及び3, 5-ビス(トリフルオロメチル)アニリンを用いて例 3 と同様な操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 29. 9 %

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 6. 37 (1H, d, J = 2. 5 Hz), 6. 42 (1H, dd, J = 8. 8, 2. 5 Hz), 7. 81 (1H, s), 7. 86 (1H, d, J = 8. 5 Hz), 8. 44 (2H, s), 10. 31 (1H, s), 10. 60 (1H, s), 11. 77 (1H, s).

例 5 6 : 化合物番号 5 6 の化合物の製造

原料として、3, 5-ジクロロサリチル酸、及び3, 5-ビス(トリフルオロメチル)アニリンを用いて例 3 と同様な操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 44. 8 %

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 7. 85 (1H, d, J = 2. 5 Hz), 7. 91 (1H, s), 8. 01 (1H, d, J = 2. 5 Hz), 8. 42 (2H, s), 11. 10 (1H, s).

例 5 7 : 化合物番号 5 7 の化合物の製造

原料として、3-ヒドロキシサリチル酸、及び3, 5-ビス(トリフルオロメチル)アニリンを用いて例 3 と同様な操作を行い、標題化合物を得た。

収率：22.7%

¹H-NMR (DMSO-d₆) : δ 6.81 (1H, t, J=8.0Hz), 7.01 (1H, dd, J=8.0, 1.5Hz), 7.35 (1H, dd, J=8.0, 1.5Hz), 7.84 (1H, s), 8.46 (2H, s), 9.56 (1H, s), 10.79 (1H, s), 10.90 (1H, brs).

例58：化合物番号58の化合物の製造

原料として、3-メチルサリチル酸、及び3,5-ビス(トリフルオロメチル)アニリンを用いて例3と同様な操作を行い、標題化合物を得た。

収率：54.9%

¹H-NMR (DMSO-d₆) : δ 2.22 (3H, s), 6.94 (1H, t, J=7.4Hz), 7.42 (1H, d, J=7.4Hz), 7.84-7.85 (2H, m), 8.47 (2H, s), 10.87 (1H, s), 11.87 (1H, s).

例59：化合物番号59の化合物の製造

原料として、3-メトキシサリチル酸、及び3,5-ビス(トリフルオロメチル)アニリンを用いて例3と同様な操作を行い、標題化合物を得た。

収率：34.6%

¹H-NMR (DMSO-d₆) : δ 3.85 (3H, s), 6.94 (1H, t, J=8.0Hz), 7.20 (1H, dd, J=8.0, 1.4Hz), 7.44 (1H, dd, J=8.0, 1.4Hz), 7.84 (1H, s), 8.45 (2H, s), 10.82 (1H, s), 10.94 (1H, brs).

例60：化合物番号60の化合物の製造

原料として、5-[(1,1,3,3-テトラメチル)ブチル]サリチル酸、及び3,5-ビス(トリフルオロメチル)アニリンを用いて例3と同様な操作を行い、標題化合物を得た。

収率：64.2%

¹H-NMR (DMSO-d₆) : δ 0.70 (9H, s), 1.35 (6H, s),

1. 72 (2H, s), 6. 95 (1H, d, J = 8. 4 Hz), 7. 50 (1H, dd, J = 8. 0, 2. 1 Hz), 7. 83 (1H, s), 7. 84 (1H, d, J = 2. 1 Hz), 8. 46 (1H, s), 10. 77 (1H, s), 11. 20 (1H, s).

例6 1：化合物番号6 1の化合物の製造

原料として、3, 5, 6-トリクロロサリチル酸、及び3, 5-ビス(トリフルオロメチル)アニリンを用いて例3と同様な操作を行い、標題化合物を得た。

収率：26. 2%

¹H-NMR (DMSO-d₆) : δ 7. 88 (1H, s), 7. 93 (1H, s), 8. 33 (2H, s), 10. 88 (1H, s), 11. 36 (1H, s).

例6 2：化合物番号6 2の化合物の製造

原料として、3, 5-ビス[(1, 1-ジメチル)エチル]サリチル酸、及び3, 5-ビス(トリフルオロメチル)アニリンを用いて例3と同様な操作を行い、標題化合物を得た。

収率：65. 0%

¹H-NMR (DMSO-d₆) : δ 1. 34 (9H, s), 1. 40 (9H, s), 7. 49 (1H, d, J = 2. 2 Hz), 7. 82 (1H, d, J = 2. 2 Hz), 7. 91 (1H, s), 8. 40 (2H, s), 10. 82 (1H, s), 12. 44 (1H, s).

例6 3：化合物番号6 3の化合物の製造

原料として、6-フルオロサリチル酸、及び3, 5-ビス(トリフルオロメチル)アニリンを用いて例3と同様な操作を行い、標題化合物を得た。

収率：35. 9%

¹H-NMR (DMSO-d₆) : δ 6. 73 - 6. 82 (2H, m), 7. 32 (1H, dd, J = 1. 4, 8. 5, 15. 3 Hz), 7. 83 (1H, s), 8. 39 (2H, s), 10. 50 (1H, d, J = 1. 4 Hz), 11. 11 (1H, s).

例 6 4 : 化合物番号 6 4 の化合物の製造

原料として、3-クロロサリチル酸、及び3, 5-ビス(トリフルオロメチル)アニリンを用いて例 3 と同様な操作を行い、標題化合物を得た。

収率：61.3%

¹H-NMR (DMSO-d₆) : δ 7.05 (1H, d d, J = 7.6, 8.0 Hz), 7.69 (1H, d d, J = 1.4, 13.3 Hz), 7.90 (1H, s), 7.93 (1H, d d, J = 1.4, 8.0 Hz), 8.44 (2H, s), 11.01 (1H, s), 11.92 (1H, br. s).

例 6 5 : 化合物番号 6 5 の化合物の製造

原料として、4-メトキシサリチル酸、及び3, 5-ビス(トリフルオロメチル)アニリンを用いて例 3 と同様な操作を行い、標題化合物を得た。

収率：14.2%

¹H-NMR (DMSO-d₆) : δ 3.81 (3H, s), 6.54 (1H, d, J = 2.5 Hz), 6.61 (1H, d d, J = 2.5, 8.8 Hz), 7.83 (1H, s), 7.95 (1H, d, J = 8.8 Hz), 8.45 (2H, s), 10.69 (1H, s), 11.89 (1H, s).

例 6 6 : 化合物番号 6 6 の化合物の製造

原料として、6-メトキシサリチル酸、及び3, 5-ビス(トリフルオロメチル)アニリンを用いて例 3 と同様な操作を行い、標題化合物を得た。

収率：63.1%

¹H-NMR (DMSO-d₆) : δ 3.24 (3H, s), 6.03 (1H, d, J = 8.0 Hz), 6.05 (1H, d, J = 8.5 Hz), 6.71 (1H, d d, J = 8.2, 8.5 Hz), 7.25 (1H, s), 7.88 (2H, s), 9.67 (1H, s), 10.31 (1H, s)

例 6 7 : 化合物番号 6 7 の化合物の製造

原料として、5-アミノ-N-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-2-ヒドロキシベンズアミド(化合物番号 4 3)、及びメタンスルホニルクロリ

ドを用いて例45と同様な操作を行い、標題化合物を得た。

収率：22.6%

¹H-NMR (DMSO-d₆) : δ 2.93 (3H, s), 7.02 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.31 (1H, dd, J = 8.4, 2.7 Hz), 7.68 (1H, d, J = 2.7 Hz), 7.83 (1H, s), 8.46 (2H, s), 9.48 (1H, s), 10.85 (1H, s), 11.15 (1H, s).

例68：化合物番号68の化合物の製造

原料として、5-アミノ-N-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-2-ヒドロキシベンズアミド(化合物番号43)、及びベンゼンスルホニルクロリドを用いて例45と同様な操作を行い、標題化合物を得た。

収率：45.3%

¹H-NMR (DMSO-d₆) : δ 6.89 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.10 (1H, dd, J = 8.7, 2.7 Hz), 7.51-7.64 (4H, m), 7.68-7.71 (2H, m), 7.81 (1H, s), 8.42 (2H, s), 10.03 (1H, s), 10.87 (1H, s), 11.13 (1H, br s).

例69：化合物番号69の化合物の製造

原料として、5-アミノ-N-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-2-ヒドロキシベンズアミド(化合物番号43)、及びアセチルクロリドを用いて例45と同様な操作を行い、標題化合物を得た。

収率：44.8%

¹H-NMR (DMSO-d₆) : δ 2.02 (3H, s), 6.97 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.61 (1H, dd, J = 8.7, 2.7 Hz), 7.82 (1H, s), 7.99 (1H, d, J = 2.7 Hz), 8.46 (2H, s), 9.90 (1H, s), 10.85 (1H, s), 10.94 (1H, s).

例70：化合物番号70の化合物の製造

N-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-2-メトキシ-5-スルファモイルベンズアミド(例41(2)の化合物)を用いて例34(5)と同

様な操作を行い、標題化合物を得た。

収率：59.9%

¹H-NMR (DMSO-d₆) : δ 7.17 (1H, d, J=8.7Hz), 7.31 (2H, s), 7.85 (1H, s), 7.86 (1H, dd, J=8.4, 2.4Hz), 8.26 (1H, d, J=2.7Hz), 8.47 (2H, s), 10.95 (1H, s), 11.90 (1H, s).

例71：化合物番号71の化合物の製造

原料として、1-ヒドロキシナフタレン-2-カルボン酸、及び3,5-ビス(トリフルオロメチル)アニリンを用いて例3と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：65.5%

¹H-NMR (DMSO-d₆) : δ 7.51 (1H, d, J=9.0Hz), 7.60 (1H, td, J=7.8, 0.9Hz), 7.70 (1H, td, J=7.8, 0.9Hz), 7.89 (1H, s), 7.93 (1H, d, J=8.4Hz), 8.09 (1H, d, J=9.0Hz), 8.33 (1H, d, J=8.7Hz), 8.51 (2H, s), 10.92 (1H, s), 13.36 (1H, s).

例72：化合物番号72の化合物の製造

原料として、3-ヒドロキシナフタレン-2-カルボン酸、及び3,5-ビス(トリフルオロメチル)アニリンを用いて例3と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：46.9%

¹H-NMR (DMSO-d₆) : δ 7.36-7.41 (2H, m), 7.50-7.55 (1H, m), 7.79 (1H, d, J=8.2Hz), 7.85 (1H, d, J=0.6Hz), 7.96 (1H, d, J=8.0Hz), 8.51 (2H, s), 10.98 (1H, s), 11.05 (1H, s).

例73：化合物番号73の化合物の製造

原料として、2-ヒドロキシナフタレン-1-カルボン酸、及び3,5-ビス(ト

リフルオロメチル) アニリンを用いて例 3 と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：30.2%

¹H-NMR (DMSO-d₆) : δ 7.27 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.32 - 7.38 (1H, m), 7.45 - 7.50 (1H, m), 7.72 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.82 - 7.93 (3H, m), 8.50 (1H, s), 10.28 (1H, s), 11.07 (1H, br s).

例 74：化合物番号 74 の化合物の製造

(1) 4-ブロモ-3-ヒドロキシチオフェン-2-カルボン酸 メチルエステル

4-ブロモ-3-ヒドロキシチオフェン-2-カルボン酸 メチルエステル (500 mg, 2.1 mmol)、水酸化ナトリウム (261 mg, 6.3 mmol) のメタノール／水 (2.5 mL + 2.5 mL) 混合溶液を 2 時間加熱還流した。反応混合物を室温まで冷却後、2 規定塩酸で pH を 1 とし、酢酸エチル (50 mL) で希釈した。酢酸エチル溶液を水、飽和食塩水で順次洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去して、標題化合物の赤褐色粉末 (326 mg, 69.4%) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) : δ 4.05 (1H, br s), 7.40 (1H, s).

(2) 4-ブロモ-3-ヒドロキシ-N-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]チオフェン-2-カルボキサミド (化合物番号 74)

原料として、4-ブロモ-3-ヒドロキシチオフェン-2-カルボン酸、及び 3,5-ビス(トリフルオロメチル)アニリンを用いて例 3 と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：82.4%

¹H-NMR (CDCl₃) : δ 7.42 (1H, s), 7.67 (1H, br s), 7.78 (1H, br s), 8.11 (2H, s), 9.91 (1H, br s).

例 75：化合物番号 75 の化合物の製造

5-クロロ-2-ヒドロキシニコチン酸 (174 mg, 1 mmol)、3,5-ビ

ス(トリフルオロメチル)アニリン (275 mg, 1.2 mmol), ピリジン (316 mg, 4 mmol) のテトラヒドロフラン/ジクロロメタン (20 mL + 10 mL) 溶液に、オキシ塩化リン (0.112 ml, 1.2 mmol) を加え、室温で2時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチル (100 mL) 及び0.2規定塩酸 (100 mL) にあけ、30分間攪拌、セライト濾過し、水層を酢酸エチルで抽出した。合わせた酢酸エチル層を水、飽和食塩水で順次洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン:酢酸エチル = 2:1 → 1:1) で精製、エタノールで懸濁洗浄して、標題化合物の白色結晶 (183 mg, 47.6%)を得た。

融点: > 270 °C

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 7.83 (1H, s), 8.15 (1H, d, J = 3.3 Hz), 8.36 (1H, d, J = 3.0 Hz), 8.40 (2H, s), 12.43 (1H, s).

以下の実施例において例75の製造法が引用されている場合、縮合剤（酸ハロゲン化剤）としては、オキシ塩化リンを用いた。塩基としては、ピリジンを用いた。また、反応溶媒としては、ジクロロメタン、テトラヒドロフラン等の溶媒を単独若しくは混合して用いた。

例76：化合物番号76の化合物の製造

原料として、3-ヒドロキシピリジン-2-カルボン酸、及び3,5-ビス(トリフルオロメチル)アニリンを用いて例75と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 45.0%

¹H-NMR (CDCl₃): δ 7.40 (1H, dd, J = 8.4, 1.8 Hz), 7.46 (1H, dd, J = 8.4, 4.2 Hz), 7.68 (1H, s), 8.16 (1H, dd, J = 4.2, 1.2 Hz), 8.25 (2H, s), 10.24 (1H, s), 11.42 (1H, s).

例77：化合物番号77の化合物の製造

3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニルイソシアネート(255 mg, 1.0 mmol)のテトラヒドロフラン(5 mL)溶液に、アルゴン雰囲気下、6-クロロ-オキシインドール(184 mg, 1.1 mmol)のテトラヒドロフラン(5 mL)溶液、トリエチルアミン(0.3 mL)を加え、室温で4時間攪拌した。反応混合物を希塩酸にあけ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を水、飽和食塩水で順次洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(n-ヘキサン:酢酸エチル=4:1)で精製して、標題化合物の桃色固体(172.2 mg, 40.7%)を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) : δ 3.97 (2H, s), 7.29 (1H, d, J = 8.1, 2.1 Hz), 7.41 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.88 (1H, s), 8.04 (1H, d, J = 2.1 Hz), 8.38 (2H, s), 10.93 (1H, s).

例78：化合物番号78の化合物の製造

原料として、3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニルイソシアネート、及びオキシインドールを用いて例77と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：44.8%

¹H-NMR (DMSO-d₆) : δ 3.98 (2H, s), 7.22 (1H, t, d, J = 7.8, 1.2 Hz), 7.33-7.40 (2H, m), 7.87 (1H, s), 8.02 (1H, d, J = 7.8 Hz), 8.38 (2H, s), 11.00 (1H, s).

例79：化合物番号79の化合物の製造

原料として、3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニルイソシアネート、及び5-クロロオキシインドールを用いて例77と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：31.1%

¹H-NMR (DMSO-d₆) : δ 3.99 (2H, s), 7.41 (1H, d,

d, J = 8. 7, 2. 4 Hz), 7. 47 (1H, d, J = 2. 1 Hz), 7. 87 (1H, s), 8. 01 (1H, d, J = 8. 4 Hz), 8. 38 (2H, s), 10. 93 (1H, s).

例 8 0 : 化合物番号 8 0 の化合物の製造

原料として、3-ヒドロキシキノキサリン-2-カルボン酸、及び3, 5-ビス(トリフルオロメチル)アニリンを用いて例 3 と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：2. 7 %

¹H-NMR (DMSO-d₆) : δ 7. 40-7. 45 (2H, m), 7. 69 (1H, t d, J = 8. 4, 1. 5 Hz), 7. 90-7. 93 (2H, m), 8. 41 (2H, s), 11. 64 (1H, s), 13. 02 (1H, s).

例 8 1 : 化合物番号 8 1 の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び2, 5-ビス(トリフルオロメチル)アニリンを用いて例 3 と同様な操作を行い、標題化合物を得た。

収率：3. 6 %

¹H-NMR (CDCl₃) : δ 7. 03 (1H, d, J = 8. 7 Hz), 7. 43-7. 48 (2H, m), 6. 61 (1H, d, J = 8. 1 Hz), 7. 85 (1H, d, J = 8. 4 Hz), 8. 36 (1H, br s), 8. 60 (1H, s), 11. 31 (1H, s).

例 8 2 : 化合物番号 8 2 の化合物の製造

原料として、N-[2, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-5-クロロ-2-ヒドロキシベンズアミド(化合物番号 8 1)、及びアセチルクロリドを用いて例 5 と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：6. 6 %

¹H-NMR (CDCl₃) : δ 2. 35 (3H, s), 7. 17 (1H, d, J = 8. 7 Hz), 7. 54 (1H, dd, J = 8. 7, 2. 4 Hz), 7. 55 (1H, d, J = 8. 1 Hz), 7. 80 (1H, d, J = 8. 1 Hz), 7. 95 (1

H, d, J = 2. 4 Hz), 8. 60 (1H, s), 8. 73 (1H, s).

例83：化合物番号83の化合物の製造

原料として、5-ブロモサリチル酸、及び2, 5-ビス(トリフルオロメチル)アニリンを用いて例3と同様な操作を行い、標題化合物を得た。

収率：24. 0%

¹H-NMR (DMSO-d₆) : δ 7. 03 (1H, d, J = 8. 7 Hz), 7. 65 (1H, dd, J = 8. 7, 2. 7 Hz), 7. 76 (1H, d, J = 8. 4 Hz), 8. 03 (1H, d, J = 8. 1 Hz) 8. 11 (1H, d, J = 2. 7 Hz), 8. 74 (1H, s), 11. 02 (1H, s), 12. 34 (1H, s).

例84：化合物番号84の化合物の製造

原料として、5-メチルサリチル酸、及び2, 5-ビス(トリフルオロメチル)アニリンを用いて例3と同様な操作を行い、標題化合物を得た。

収率：1. 5%

¹H-NMR (CDCl₃) : δ 2. 36 (3H, s), 6. 97 (1H, d, J = 8. 4 Hz), 7. 23 (1H, s), 7. 32 (1H, dd, J = 8. 4, 1. 5 Hz), 7. 57 (1H, d, J = 8. 4 Hz), 7. 83 (1H, d, J = 8. 4 Hz), 8. 46 (1H, s), 8. 69 (1H, s), 11. 19 (1H, s).

例85：化合物番号85の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び3-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)アニリンを用いて例3と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：62. 0%

¹H-NMR (DMSO-d₆) : δ 7. 04 (1H, d, J = 8. 7 Hz), 7. 42 (1H, d, J = 8. 4 Hz), 7. 48 (1H, dd, J = 9. 0, 3. 0 Hz), 7. 85 (1H, d, J = 2. 4 Hz), 7. 94 (1H, dd, J = 11. 4, 2. 1 Hz), 7. 99 (1H, s), 10. 73 (1H, s), 11. 46 (1H, s).

例86：化合物番号86の化合物の製造

原料として、5-ブロモサリチル酸、及び3-ブロモ-5-(トリフルオロメチル)アニリンを用いて例3と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：73.3%

¹H-NMR (DMSO-d₆) : δ 6.99 (1H, d, J = 9.0 Hz), 7.60 (1H, dd, J = 9.0, 2.4 Hz), 7.72 (1H, s), 7.97 (1H, d, J = 2.7 Hz), 8.16 (1H, s), 8.28 (1H, s), 10.69 (1H, s), 11.45 (1H, s).

例87：化合物番号87の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び2-フルオロー-5-(トリフルオロメチル)アニリンを用いて例3と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：77.9%

¹H-NMR (DMSO-d₆) : δ 7.07 (1H, d, J = 9.0 Hz), 7.52 (1H, dd, J = 9.0, 2.7 Hz), 7.58-7.61 (2H, m), 7.95 (1H, d, J = 2.7 Hz), 8.71 (1H, d, J = 7.5 Hz), 10.90 (1H, s), 12.23 (1H, s).

例88：化合物番号88の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び2-クロロー-5-(トリフルオロメチル)アニリンを用いて例3と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：49.1%

¹H-NMR (DMSO-d₆) : δ 7.09 (1H, d, J = 9.0 Hz), 7.53 (1H, dd, J = 9.0, 3.0 Hz), 7.55 (1H, dd, J = 8.4, 2.7 Hz), 7.83 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.98 (1H, d, J = 3.0 Hz), 8.88 (1H, d, J = 2.7 Hz), 11.14 (1H, s), 12.39 (1H, s).

例89：化合物番号89の化合物の製造

原料として、5-クロロー-N-[2-クロロー-5-(トリフルオロメチル)フェニル]-2-ヒドロキシベンズアミド(化合物番号88)、及びアセチルクロリド

を用いて例5と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：34.0%

¹H-NMR (CDCl₃) : δ 2.39 (3H, s), 7.16 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.37 (1H, ddd, J = 8.7, 2.4, 0.6 Hz), 7.51 – 7.56 (2H, m), 7.97 (1H, d, J = 3.0 Hz), 8.85 (1H, s), 8.94 (1H, d, J = 1.8 Hz).

例90：化合物番号90の化合物の製造

原料として、5-ブロモサリチル酸、及び2-クロロ-5-(トリフルオロメチル)アニリンを用いて例3と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：34.2%

¹H-NMR (DMSO-d₆) : δ 7.04 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.56 (1H, ddd, J = 8.1, 2.4, 1.2 Hz), 7.64 (1H, dd, J = 8.7, 2.7 Hz), 7.83 (1H, dd, J = 8.1, 1.2 Hz), 8.11 (1H, d, J = 2.7 Hz), 8.87 (1H, d, J = 2.4 Hz), 11.12 (1H, s), 12.42 (1H, s).

例91：化合物番号91の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び2-ニトロ-5-(トリフルオロメチル)アニリンを用いて例3と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：8.1%

¹H-NMR (DMSO-d₆) : δ 7.08 (1H, d, J = 9.0 Hz), 7.53 (1H, dd, J = 8.7, 2.7 Hz), 7.73 (1H, dd, J = 8.4, 1.8 Hz), 7.95 (1H, d, J = 3.0 Hz), 8.36 (1H, d, J = 8.7 Hz), 9.01 (1H, d, J = 1.8 Hz), 12.04 (1H, s), 12.20 (1H, s).

例92：化合物番号92の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び2-メチル-5-(トリフルオロメチル)アニリンを用いて例3と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：73.3%

¹H-NMR (DMSO-d₆) : δ 2.39 (3H, s), 7.07 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.44-7.54 (3H, m), 7.99 (1H, d, J = 3.0 Hz), 8.43 (1H, s), 10.52 (1H, s), 12.17 (1H, br s).

例93：化合物番号93の化合物の製造

原料として、5-ブロモサリチル酸、及び3-メトキシ-5-(トリフルオロメチル)アニリンを用いて例3と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：58.8%

¹H-NMR (DMSO-d₆) : δ 3.85 (3H, s), 6.98 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.03 (1H, s), 7.57-7.61 (2H, m), 7.77 (1H, s), 8.00 (1H, d, J = 2.4 Hz), 10.57 (1H, s), 11.56 (1H, s).

例94：化合物番号94の化合物の製造

原料として、5-ブロモサリチル酸、及び2-メトキシ-5-(トリフルオロメチル)アニリンを用いて例3と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：71.3%

¹H-NMR (DMSO-d₆) : δ 3.99 (3H, s), 7.03 (1H, d, J = 9.0 Hz), 7.30 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.47-7.51 (1H, m), 7.61 (1H, dd, J = 9.0, 2.4 Hz), 8.10 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.82 (1H, d, J = 2.1 Hz) 11.03 (1H, s), 12.19 (1H, s).

例95：化合物番号95の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び2-メトキシ-5-(トリフルオロメチル)アニリンを用いて例3と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：83.4%

¹H-NMR (DMSO-d₆) : δ 4.00 (3H, s), 7.08 (1H, d,

$J = 9.0\text{ Hz}$), 7.30 (1H, d, $J = 8.7\text{ Hz}$), 7.47–7.52 (2H, m), 7.97 (1H, d, $J = 2.7\text{ Hz}$), 8.83 (1H, d, $J = 2.4\text{ Hz}$), 11.05 (1H, s), 12.17 (1H, s).

例96：化合物番号96の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び2-メチルスルファニル-5-(トリフルオロメチル)アニリンを用いて例3と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：79.2%

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 2.57 (3H, s), 7.07 (1H, d, $J = 8.7\text{ Hz}$), 7.52 (1H, dd, $J = 8.7, 2.4\text{ Hz}$), 7.55 (1H, dd, $J = 8.4, 1.5\text{ Hz}$), 7.63 (1H, d, $J = 8.1\text{ Hz}$), 8.00 (1H, d, $J = 2.4\text{ Hz}$), 8.48 (1H, d, $J = 1.5\text{ Hz}$), 10.79 (1H, s), 12.26 (1H, s).

例97：化合物番号97の化合物の製造

原料として、5-ブロモサリチル酸、及び2-(1-ピロリジニル)-5-(トリフルオロメチル)アニリンを用いて例3と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：44.5%

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 1.86–1.91 (4H, m), 3.20–3.26 (4H, m), 6.99 (1H, d, $J = 8.7\text{ Hz}$), 7.07 (1H, d, $J = 8.7\text{ Hz}$), 7.43 (1H, dd, $J = 8.7, 2.1\text{ Hz}$), 7.62 (1H, dd, $J = 8.7, 2.4\text{ Hz}$), 7.94 (1H, d, $J = 2.1\text{ Hz}$), 8.17 (1H, d, $J = 2.4\text{ Hz}$), 10.54 (1H, s), 12.21 (1H, s).

例98：化合物番号98の化合物の製造

原料として、5-ブロモサリチル酸、及び2-モルホリノ-5-(トリフルオロメチル)アニリンを用いて例3と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：65.9%

¹H-NMR (DMSO-d₆) : δ 2.90 (4H, dd, J=4.5, 4.2Hz), 3.84 (4H, dd, J=4.8, 4.2Hz), 7.09 (1H, d, J=8.4Hz), 7.48 (2H, s), 7.61 (1H, dd, J=8.4, 2.7Hz), 8.13 (1H, d, J=2.7Hz), 8.90 (1H, s), 11.21 (1H, s), 12.04 (1H, s).

例99：化合物番号99の化合物の製造

原料として、5-ニトロサリチル酸、及び2-クロロ-5-(トリフルオロメチル)アニリンを用いて例3と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：31.1%

¹H-NMR (DMSO-d₆) : δ 6.98 (1H, d, J=9.3Hz), 7.52 (1H, dd, J=8.4, 2.1Hz), 7.81 (1H, d, J=8.4Hz), 8.21 (1H, dd, J=9.0, 3.3Hz), 8.82 (1H, d, J=3.0Hz), 8.93 (1H, d, J=2.4Hz), 12.18 (1H, s).

例100：化合物番号100の化合物の製造

原料として、5-メチルサリチル酸、及び2-クロロ-5-(トリフルオロメチル)アニリンを用いて例3と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：15.8%

¹H-NMR (CDCl₃) : δ 2.36 (3H, s), 6.95 (1H, d, J=8.1Hz), 7.26-7.31 (2H, m), 7.37 (1H, dd, J=8.4, 1.8Hz), 7.56 (1H, d, J=8.4Hz), 8.65 (1H, brs), 8.80 (1H, d, J=1.8Hz), 11.33 (1H, brs).

例101：化合物番号101の化合物の製造

原料として、5-メトキシサリチル酸、及び2-クロロ-5-(トリフルオロメチル)アニリンを用いて例3と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：56.4%

¹H-NMR (DMSO-d₆) : δ 3.77 (3H, s), 6.91 (1H, d,

$J = 9.0\text{ Hz}$), 7.07 (1H, dd, $J = 8.7, 3.0\text{ Hz}$), 7.20 (1H, t, $J = 1.8\text{ Hz}$), 7.52–7.54 (3H, m), 10.33 (1H, s), 11.44 (1H, s).

例102：化合物番号102の化合物の製造

原料として、5-メチルサリチル酸、及び2-メチル-5-(トリフルオロメチル)アニリンを用いて例3と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：14.2%、白色固体

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) : δ 2.29 (3H, s), 2.38 (3H, s), 6.94 (1H, d, $J = 8.4\text{ Hz}$), 7.27 (1H, ddd, $J = 8.4, 2.4, 0.6\text{ Hz}$), 7.44 (1H, dd, $J = 8.1, 1.5\text{ Hz}$), 7.52 (1H, d, $J = 7.8\text{ Hz}$), 7.84 (1H, d, $J = 2.4\text{ Hz}$), 8.46 (1H, d, $J = 1.5\text{ Hz}$), 10.55 (1H, s), 11.72 (1H, s).

例103：化合物番号103の化合物の製造

原料として、5-メチルサリチル酸、及び2-メトキシ-5-(トリフルオロメチル)アニリンを用いて例3と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：77.9%

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 2.35 (3H, s), 4.02 (3H, s), 6.93 (1H, d, $J = 9.0\text{ Hz}$), 6.98 (1H, d, $J = 8.4\text{ Hz}$), 7.25–7.28 (2H, m), 7.36 (1H, ddd, $J = 8.4, 2.1, 0.9\text{ Hz}$), 8.65 (1H, brs), 8.73 (1H, d, $J = 2.1\text{ Hz}$), 11.69 (1H, s).

例104：化合物番号104の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び3-ブロモ-5-(トリフルオロメチル)アニリンを用いて例3と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：37.1%

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) : δ 7.03 (1H, d, $J = 9.3\text{ Hz}$), 7.

4.8 (1H, dd, J=8.7, 2.4 Hz), 7.72 (1H, s), 7.84 (1H, d, J=2.7 Hz), 8.16 (1H, s), 8.28 (1H, s), 10.69 (1H, s), 11.42 (1H, s).

例105：化合物番号105の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び3-メトキシ-5-(トリフルオロメチル)アニリンを用いて例3と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：68.0%

¹H-NMR (DMSO-d₆) : δ 3.85 (3H, s), 7.02 (1H, s), 7.03 (1H, d, J=8.7 Hz), 7.48 (1H, dd, J=8.7, 2.7 Hz), 7.61 (1H, s), 7.77 (1H, s), 7.88 (1H, d, J=2.7 Hz), 10.57 (1H, s), 11.53 (1H, s).

例106：化合物番号106の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び2-モルホリノ-5-(トリフルオロメチル)アニリンを用いて例3と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：64.8%

¹H-NMR (DMSO-d₆) : δ 2.90 (4H, m), 3.84 (4H, m), 7.15 (1H, d, J=9.0 Hz), 7.48 (2H, s), 7.50 (1H, dd, J=9.0, 2.7 Hz), 8.00 (1H, d, J=2.7 Hz), 8.91 (1H, s), 11.24 (1H, s), 12.05 (1H, s).

例107：化合物番号107の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び2-ブロモ-5-(トリフルオロメチル)アニリンを用いて例3と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：59.2%

¹H-NMR (DMSO-d₆) : δ 7.10 (1H, d, J=8.7 Hz), 7.48 (1H, dd, J=8.4, 2.1 Hz), 7.53 (1H, dd, J=8.7, 3.0 Hz), 7.97-7.99 (2H, m), 8.81 (1H, d, J=2.1 Hz), 11.03 (1H, s), 12.38 (1H, s).

例108：化合物番号108の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び3-アミノ-5-トリフルオロメチル安息香酸メチルエステルを用いて例3と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：67.0%

¹H-NMR (DMSO-d₆) : δ 3.91 (3H, s), 7.02 (1H, d, J = 9.3 Hz), 7.43 (1H, dd, J = 9.0, 2.4 Hz), 7.57 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.13 (1H, s), 8.23 (1H, s), 8.29 (1H, s), 8.36 (1H, s), 11.52 (1H, s).

例109：化合物番号109の化合物の製造

5-クロロ-2-ヒドロキシ-N-[3-メトキシカルボニル-5-(トリフルオロメチル)フェニル]ベンズアミド(化合物番号108; 105mg, 0.281mmol)のメタノール(2.5mL)懸濁液に、2規定水酸化ナトリウム水溶液(0.6mL)を加え、室温で3時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで洗浄した。水層に希塩酸を加え酸性とした後、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を水、飽和食塩水で順次洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去して得られた残渣をイソプロピルエーテルで結晶化して、標題化合物の白色固体(100mg, 99.0%)を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) : δ 7.04 (1H, d, J = 9.0 Hz), 7.49 (1H, dd, J = 8.7, 2.7 Hz), 7.91 (1H, d, J = 2.7 Hz), 7.93 (1H, s), 8.43 (1H, s), 8.59 (1H, s), 10.78 (1H, s), 11.48 (1H, s).

例110：化合物番号110の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び2-(2-ナフチルオキシ)-5-(トリフルオロメチル)アニリンを用いて例3と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：89.6%

¹H-NMR (CDCl₃) : δ 6.94 (1H, d, J = 9.6 Hz), 6.9

8 (1H, d, J = 9. 2 Hz), 7. 25 - 7. 41 (4H, m), 7. 48 - 7. 57 (3H, m), 7. 81 (1H, d, J = 6. 9 Hz), 7. 88 (1H, d, J = 6. 9 Hz), 7. 95 (1H, d, J = 8. 9 Hz), 8. 72 (1H, s), 8. 83 (1H, d, J = 2. 0 Hz), 11. 70 (1H, s).

例 111：化合物番号 111 の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び 2-(2, 4-ジクロロフェノキシ)-5-(トリフルオロメチル) アニリンを用いて例 3 と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：4. 7%

¹H-NMR (CDCl₃) : δ 6. 78 (1H, d, J = 8. 9 Hz), 7. 02 (1H, d, J = 8. 6 Hz), 7. 16 (1H, d, J = 8. 6 Hz), 7. 33 - 7. 38 (3H, m), 7. 42 (1H, dd, J = 8. 6, 2. 6 Hz), 7. 49 (1H, d, J = 2. 6 Hz) 7. 58 (1H, d, J = 2. 3 Hz), 8. 66 (1H, br s,), 8. 82 (1H, d, J = 2. 0 Hz), 11. 65 (1H, s).

例 112：化合物番号 112 の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び 2-[4-(トリフルオロメチル) ピペリジノ]-5-(トリフルオロメチル) アニリンを用いて例 3 と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：60. 5%

¹H-NMR (CDCl₃) : δ 1. 85 - 2. 05 (2H, m), 2. 15 (2H, d, J = 10. 9 Hz), 2. 28 (1H, m), 2. 82 (2H, t, J = 11. 0 Hz), 3. 16 (2H, d, J = 12. 2 Hz), 7. 02 (1H, d, J = 8. 9 Hz), 7. 31 (1H, d, J = 8. 3 Hz), 7. 42 (2H, m), 7. 50 (1H, d, J = 2. 6 Hz), 8. 75 (1H, s), 9. 60 (1H, s), 11. 94 (1H, s)

例 113：化合物番号 113 の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び2-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)-5-(トリフルオロメチル)アニリンを用いて例3と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：94.5%

¹H-NMR (CDCl₃) : δ 4.58 (2H, q, J = 7.9 Hz), 6.9
9-7.05 (2H, m), 7.41-7.50 (3H, m), 8.63 (1H,
br s), 8.79 (1H, d, J = 2.0 Hz), 11.59 (1H, s).

例114：化合物番号114の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び2-(2-メトキシフェノキシ)-5-(トリフルオロメチル)アニリンを用いて例3と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：80.6%

¹H-NMR (DMSO-d₆) : δ 3.74 (3H, s), 6.70 (1H, d,
J = 8.4 Hz), 7.02 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.07 (1H, d
d, J = 1.5, 7.8 Hz), 7.24-7.39 (4H, m), 7.49 (1
H, dd, J = 3.0, 8.7 Hz), 8.00 (1H, d, J = 3.0 Hz),
8.92 (1H, d, J = 2.1 Hz), 11.36 (1H, s), 12.18 (1
H, s).

例115：化合物番号115の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び2-(4-クロロ-3, 5-ジメチルフェノキシ)-5-(トリフルオロメチル)アニリンを用いて例3と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：91.5%

¹H-NMR (DMSO-d₆) : δ 2.34 (6H, s), 7.03 (1H, d,
J = 8.8 Hz), 7.05 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.11 (2H, s),
7.43-7.47 (1H, m), 7.48 (1H, dd, J = 2.9, 8.8 Hz),
7.97 (1H, d, J = 2.6 Hz), 8.94 (1H, d, J = 2.2

H_z), 11.25 (1H, s), 12.12 (1H, s).

例116：化合物番号116の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び2-ピペリジノ-5-(トリフルオロメチル)アニリンを用いて例3と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：73.7%

¹H-NMR (CDCl₃) : δ 1.68 - 1.72 (2H, m), 1.80 - 1.88 (4H, m), 2.89 (4H, t, J = 5.2Hz), 7.01 (1H, d, J = 8.7Hz), 7.31 (1H, d, J = 8.4Hz), 7.39 - 7.43 (2H, m), 7.55 (1H, d, J = 2.4Hz), 8.73 (1H, d, J = 1.8Hz), 9.71 (1H, s), 12.05 (1H, s)

例117：化合物番号117の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び2-(4-メチルフェノキシ)-5-(トリフルオロメチル)アニリンを用いて例3と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：67.3%

¹H-NMR (DMSO-d₆) : δ 2.33 (3H, s), 6.93 (1H, d, J = 8.8Hz), 7.03 (1H, dd, J = 0.5, 8.8Hz), 7.12 (2H, d, J = 8.2Hz), 7.29 (2H, d, J = 8.5Hz), 7.43 (1H, dd, J = 2.0, 8.6Hz), 7.48 (1H,ddd, J = 0.8, 2.7Hz), 7.98 (1H, dd, J = 0.8, 2.7Hz), 8.94 (1H, d, J = 2.2Hz), 11.29 (1H, s), 12.15 (1H, s).

例118：化合物番号118の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び2-(4-クロロフェノキシ)-5-(トリフルオロメチル)アニリンを用いて例3と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：74.5%

¹H-NMR (DMSO-d₆) : δ 7.01 (1H, d, J=8.8Hz), 7.06 (1H, d, J=8.5Hz), 7.22 (1H, d, J=8.5Hz), 7.43-7.48 (2H, m), 7.50 (2H, d, J=8.2Hz), 7.94 (1H, dd, J=0.5, 2.7Hz), 8.92 (1H, d, J=2.2Hz), 11.20 (1H, s), 12.10 (1H, s).

例119：化合物番号119の化合物の製造

原料として、5-クロロ-2-ヒドロキシニコチン酸、及び2-クロロ-5-(トリフルオロメチル)アニリンを用いて例75と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：42.9%

¹H-NMR (DMSO-d₆) : δ 7.52 (1H, dd, J=8.4, 2.1Hz), 7.81 (1H, d, J=8.4Hz), 8.16 (1H, s), 8.39 (1H, d, J=2.7Hz), 8.96 (1H, d, J=2.1Hz), 12.76 (1H, s), 13.23 (1H, s).

例120：化合物番号120の化合物の製造

原料として、O-アセチルサリチル酸クロリド、及び3,5-ジクロロアニリンを用いて例1と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：73.5%

mp 167-168°C.

¹H-NMR (CDCl₃) : δ 2.35 (3H, s), 7.14-7.18 (2H, m), 7.35-7.40 (1H, m), 7.52-7.57 (3H, m), 7.81 (1H, dd, J=7.8, 1.8Hz), 8.05 (1H, brs).

例121：化合物番号121の化合物の製造

原料として、2-アセトキシ-N-(3,5-ジクロロフェニル)ベンズアミド(化合物番号121)を用いて例2と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：60.3%

mp 218-219°C.

¹H-NMR (DMSO-d₆) : δ 6.95-7.02 (2H, m), 7.35-7.36 (1H, m), 7.42-7.47 (1H, m), 7.83-7.87 (3H, m), 10.54 (1H, s), 11.35 (1H, s).

例122：化合物番号122の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び2, 5-ジクロロアニリンを用いて例3と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：10.8%

¹H-NMR (DMSO-d₆) : δ 7.08 (1H, d, J = 9.0 Hz), 7.24-7.28 (1H, m), 7.50-7.54 (1H, m), 7.61 (1H, dd, J = 9.0, 3.0 Hz), 7.97 (1H, d, J = 2.7 Hz), 8.58 (1H, d, J = 2.4 Hz), 11.02 (1H, s), 12.35 (1H, br s).

例123：化合物番号123の化合物の製造

原料として、5-プロモサリチル酸、及び3, 5-ジフルオロアニリンを用いて例3と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：36.3%

mp 259-261°C.

¹H-NMR (DMSO-d₆) : δ 6.96-7.04 (2H, m), 7.45-7.54 (2H, m), 7.58 (1H, dd, J = 8.7, 2.7 Hz), 7.94 (1H, d, J = 2.7 Hz), 10.60 (1H, s) 11.48 (1H, s).

例124：化合物番号124の化合物の製造

原料として、5-フルオロサリチル酸、及び3, 5-ジクロロアニリンを用いて例3と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：33.3%

mp 258-260°C.

¹H-NMR (DMSO-d₆) : δ 7.00-7.05 (1H, m), 7.28

—7.37 (2H, m), 7.63 (1H, dd, J = 9.3, 3.3 Hz), 7.84 (2H, d, J = 2.1 Hz), 10.56 (1H, s), 11.23 (1H, s).

例125：化合物番号125の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び3, 5-ジクロロアニリンを用いて例3と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：41.2%

¹H-NMR (DMSO-d₆) : δ 7.03 (1H, d, J = 9.0 Hz), 7.36—7.37 (1H, m), 7.48 (1H, dd, J = 8.7, 2.7 Hz), 7.83—7.84 (3H, m), 10.56 (1H, s), 11.44 (1H, s).

例126：化合物番号126の化合物の製造

原料として、5-ブロモサリチル酸、及び3, 5-ジクロロアニリンを用いて例3と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：61.6%

mp 243—244°C.

¹H-NMR (DMSO-d₆) : δ 6.98 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.36—7.37 (1H, m), 7.59 (1H, dd, J = 9.0, 2.4 Hz), 7.83 (2H, d, J = 1.8 Hz), 7.95 (1H, d, J = 2.4 Hz), 10.56 (1H, s), 11.46 (1H, s).

例127：化合物番号127の化合物の製造

原料として、5-ヨードサリチル酸、及び3, 5-ジクロロアニリンを用いて例3と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：65.4%

mp 244—245°C.

¹H-NMR (DMSO-d₆) : δ 6.84 (1H, d, J = 9.0 Hz), 7.35—7.37 (1H, m), 7.72 (1H, dd, J = 9.0, 2.1

H z), 7. 83 (2 H, d, J = 1. 8 Hz), 8. 09 (1 H, d, J = 2. 1 Hz), 10. 55 (1 H, s), 11. 45 (1 H, s).

例128：化合物番号128の化合物の製造

原料として、3, 5-ジブロモサリチル酸、及び3, 5-ジクロロアニリンを用いて例3と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：44. 2%

mp 181-182°C.

¹H-NMR (DMSO-d₆) : δ 7. 42-7. 43 (1 H, m), 7. 80 (2 H, d, J = 1. 8 Hz), 8. 03 (1 H, d, J = 2. 1 Hz), 8. 17 (1 H, d, J = 2. 1 Hz), 10. 82 (1 H, s).

例129：化合物番号129の化合物の製造

原料として、4-クロロサリチル酸、及び3, 5-ジクロロアニリンを用いて例3と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：57. 2%

mp 255-256°C.

¹H-NMR (DMSO-d₆) : δ 7. 03-7. 06 (2 H, m), 7. 34-7. 36 (1 H, m), 7. 82-7. 85 (3 H, m), 10. 51 (1 H, s), 11. 70 (1 H, b r s).

例130：化合物番号130の化合物の製造

原料として、5-ニトロサリチル酸、及び3, 5-ジクロロアニリンを用いて例3と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：83. 1%

mp 232-233°C.

¹H-NMR (DMSO-d₆) : δ 7. 16 (1 H, d, J = 9. 6 Hz), 7. 37-7. 39 (1 H, m), 7. 84 (1 H, d, J = 2. 1 Hz), 8. 29 (1 H, d d, J = 9. 0, 3. 0 Hz), 8. 65 (1 H, d, J = 3. 0 Hz), 10. 83 (1 H, s).

例131：化合物番号131の化合物の製造

原料として、5-メチルサリチル酸、及び3, 5-ジクロロアニリンを用いて例3と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：71.0%

mp 216-217°C.

¹H-NMR (DMSO-d₆) : δ 2.28 (3H, s), 6.90 (1H, d, J=8.4Hz), 7.26 (1H, dd, J=8.7, 1.8Hz), 7.34-7.36 (1H, m), 7.67 (1H, d, J=1.5Hz), 7.85 (2H, d, J=1.8Hz), 10.52 (1H, s), 11.15 (1H, s).

例132：化合物番号132の化合物の製造

原料として、5-メトキシサリチル酸、及び3, 5-ジクロロアニリンを用いて例3と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：29.8%

mp 230-232°C.

¹H-NMR (DMSO-d₆) : δ 3.76 (3H, s), 6.95 (1H, d, J=8.7Hz), 7.08 (1H, dd, J=9.0, 3.0Hz), 7.35-7.36 (1H, m), 7.40 (1H, d, J=3.0Hz), 7.85 (2H, d, J=1.5Hz), 10.55 (1H, s), 10.95 (1H, s).

例133：化合物番号133の化合物の製造

原料として、5-ブロモサリチル酸、及び3, 5-ジニトロアニリンを用いて例3と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：32.2%

mp 258-260°C.

¹H-NMR (DMSO-d₆) : δ 6.98-7.02 (1H, m), 7.59-7.63 (1H, m), 7.96-7.97 (1H, m), 8.56-8.58 (1H, m), 9.03-9.05 (2H, m), 11.04 (1H, s), 11.39 (1H, brs).

例134：化合物番号134の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び2, 5-ビス[(1, 1-ジメチル)エチル]アニリンを用いて例3と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：75. 7%

¹H-NMR (DMSO-d₆) : δ 1.27 (9H, s), 1.33 (9H, s), 7.04 (1H, d, J=9.0 Hz), 7.26 (1H, dd, J=8.4, 2.1 Hz), 7.35-7.38 (2H, m), 7.49 (1H, dd, J=8.7, 2.7 Hz), 8.07 (1H, d, J=2.4 Hz), 10.22 (1H, s), 12.38 (1H, br s).

例135：化合物番号135の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び5-[(1, 1-ジメチル)エチル]-2-メトキシアニリンを用いて例3と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：89.5%

¹H-NMR (DMSO-d₆) : δ 1.28 (9H, s), 3.33 (3H, s), 7.01 (1H, d, J=8.7 Hz), 7.05 (1H, d, J=9.0 Hz), 7.11 (1H, dd, J=8.7, 2.4 Hz), 7.47 (1H, dd, J=9.0, 3.0 Hz), 7.99 (1H, d, J=3.0 Hz), 8.49 (1H, d, J=2.4 Hz), 10.78 (1H, s), 12.03 (1H, s).

例136：化合物番号136の化合物の製造

原料として、5-クロロ-N-{5-[(1, 1-ジメチル)エチル]-2-メトキシフェニル}-2-ヒドロキシベンズアミド(化合物番号135)、及びアセチルクロリドを用いて例5と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：87.5%

¹H-NMR (CDCl₃) : δ 1.35 (9H, s), 2.37 (3H, s), 3.91 (3H, s), 6.86 (1H, d, J=8.7 Hz), 7.12 (1H, dd, J=8.7, 2.4 Hz), 7.13 (1H, d, J=9.0 Hz), 7.47 (1H, dd, J=9.0, 2.4 Hz), 8.02 (1H, d, J=2.7

H_z), 8. 66 (1H, d, J = 2. 4 Hz), 8. 93 (1H, s).

例137：化合物番号137の化合物の製造

原料として、5-ブロモサリチル酸、及び3, 5-ジメチルアニリンを用いて例3と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：58. 1%

mp 188-190°C.

¹H-NMR (DMSO-d₆) : δ 2. 28 (6H, s), 6. 80 (1H, s), 6. 96 (1H, d, J = 8. 7 Hz), 7. 33 (2H, s), 7. 58 (1H, dd, J = 9. 0, 2. 4 Hz), 8. 10 (1H, d, J = 2. 4 Hz), 10. 29 (1H, s), 11. 93 (1H, br s).

例138：化合物番号138の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び3, 5-ビス[(1, 1-ジメチル)エチル]アニリンを用いて例3と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：34. 1%

¹H-NMR (CDCl₃) : δ 1. 26 (18H, s), 6. 99 (1H, d, J = 8. 7 Hz), 7. 29 (1H, t, J = 1. 8 Hz), 7. 39 (1, dd, J = 9. 0, 2. 4 Hz), 7. 41 (2H, d, J = 1. 5 Hz), 7. 51 (1H, d, J = 2. 1 Hz), 7. 81 (1H, br s), 12. 01 (1H, s).

例139：化合物番号139の化合物の製造

原料として、N-{3, 5-ビス[(1, 1-ジメチル)エチル]フェニル}-5-クロロ-2-ヒドロキシベンズアミド(化合物番号138)、及びアセチルクロリドを用いて例5と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：66. 1%

¹H-NMR (CDCl₃) : δ 1. 34 (18H, s), 2. 36 (3H, s), 7. 12 (1H, d, J = 8. 4 Hz), 7. 25 (1H, d, J = 1. 5 Hz), 7. 44 (2H, d, J = 1. 2 Hz), 7. 47 (1H, dd, J = 8. 7, 2. 7 Hz), 7. 87 (1H, d, J = 2. 4 Hz), 7. 98 (1H, s).

例140：化合物番号140の化合物の製造

原料として、5-ブロモサリチル酸、及び3, 5-ビス[(1, 1-ジメチル)エチル]アニリンを用いて例3と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：45.2%

¹H-NMR (DMSO-d₆) : δ 1.30 (1H, s), 6.95 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.20 (1H, t, J = 1.5 Hz), 7.56 (2H, d, J = 1.5 Hz), 7.58 (1H, dd, J = 8.7, 2.4 Hz), 8.12 (1H, d, J = 2.7 Hz), 10.39 (1H, s), 11.98 (1H, s).

例141：化合物番号141の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び3-アミノ-4-メトキシビフェニルを用いて例3と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：37.0%

¹H-NMR (DMSO-d₆) : δ 3.95 (3H, s), 7.08 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.20 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.34 (1H, t, J = 7.2 Hz), 7.40-7.50 (4H, m), 7.62 (1H, d, J = 8.7 Hz), 8.00 (1H, d, J = 3.0 Hz), 8.77 (1H, d, J = 2.1 Hz), 10.92 (1H, s), 12.09 (1H, s).

例142：化合物番号142の化合物の製造

原料として、5-ブロモサリチル酸、及び2, 5-ジメトキシアニリンを用いて例3と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：39.7%

¹H-NMR (DMSO-d₆) : δ 3.72 (3H, s), 3.84 (3H, s), 6.66 (1H, ddd, J = 9.0, 3.0, 0.6 Hz), 6.99-7.03 (2H, m), 7.58 (1H, ddd, J = 9.0, 2.7, 0.6 Hz), 8.10 (1H, dd, J = 2.4, 0.6 Hz), 8.12 (1H, d, J = 3.0 Hz), 10.87 (1H, s), 12.08 (1H, s).

例 143：化合物番号 143 の化合物の製造

原料として、5-ブロモサリチル酸、及び 3, 5-ジメトキシアニリンを用いて例 3 と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：40.3%

mp 207-209°C.

¹H-NMR (DMSO-d₆) : δ 3.75 (6H, s), 6.30-6.32 (1H, m), 6.94-6.97 (3H, m), 7.57 (1H, dd, J=8.7, 2.4 Hz), 8.04 (1H, d, J=2.4 Hz), 10.32 (1H, s), 11.78 (1H, s).

例 144：化合物番号 144 の化合物の製造

原料として、5-ブロモサリチル酸、及び 5-アミノイソフタル酸ジメチルエステルを用いて例 3 と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：74.1%

mp 254-256°C.

¹H-NMR (DMSO-d₆) : δ 3.92 (6H, s), 6.97 (1H, d, J=9.0 Hz), 7.60 (1H, dd, J=9.0, 2.4 Hz), 8.06 (1H, d, J=2.4 Hz), 8.24-8.25 (1H, m), 8.62 (2H, m), 10.71 (1H, s), 11.57 (1H, s).

例 145：化合物番号 145 の化合物の製造

原料として、5-メチルサリチル酸、及び 2, 5-ビス [(1, 1-ジメチル) エチル] アニリンを用いて例 3 と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：61.1%

¹H-NMR (DMSO-d₆) : δ 1.27 (9H, s), 1.33 (9H, s), 2.28 (3H, s), 6.89 (1H, d, J=8.1 Hz), 7.24 (1H, d, J=2.1 Hz), 7.27 (1H, d, J=2.1 Hz), 7.32 (1H, d, J=2.4 Hz), 7.37 (1H, d, J=8.4 Hz), 7.88 (1H, d, J=1.5 Hz), 10.15 (1H, s), 11.98 (1H, br s).

例146：化合物番号146の化合物の製造

原料として、5-ニトロサリチル酸、及び3, 5-ビス[(1, 1-ジメチル)エチル]アニリンを用いて例3と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：46.7%

¹H-NMR (CDCl₃) : δ 1.37 (18H, s), 7.13 (1H, d, J = 9.3 Hz), 7.32 (1H, t, J = 1.8 Hz), 7.46 (2H, d, J = 1.8 Hz), 8.07 (1H, s), 8.33 (1H, dd, J = 9.3, 2.1 Hz), 8.59 (1H, d, J = 2.4 Hz), 13.14 (1H, s).

例147：化合物番号147の化合物の製造

原料として、5-メチルサリチル酸、及び3, 5-ビス[(1, 1-ジメチル)エチル]アニリンを用いて例3と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：16.3%

¹H-NMR (CDCl₃) : δ 1.35 (18H, s), 2.35 (3H, s), 6.94 (1H, d, H = 8.4 Hz), 7.23 - 7.28 (2H, m), 7.31 (1H, s), 7.42 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.88 (1H, s), 11.86 (1H, s).

例148：化合物番号148の化合物の製造

原料として、5-メトキシサリチル酸、及び3, 5-ビス[(1, 1-ジメチル)エチル]アニリンを用いて例3と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：12.7%

¹H-NMR (DMSO-d₆) : δ 1.30 (18H, s), 3.77 (3H, s), 6.91 (1H, d, J = 9.0 Hz), 7.07 (1H, dd, J = 8.7, 3.0 Hz), 7.19 - 7.20 (1H, m), 7.52 - 7.54 (3H, m), 10.33 (1H, s), 11.44 (1H, s).

例149：化合物番号149の化合物の製造

原料として、5-メチルサリチル酸、及び5-[(1, 1-ジメチル)エチル]-2-メトキシアニリンを用いて例3と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：84.7%

¹H-NMR (CDCl₃) : δ 1.35 (9H, s), 2.34 (3H, s), 3.93 (3H, s), 6.86 (1H, d, J=8.7 Hz), 6.93 (1H, d, J=8.4 Hz), 7.12 (1H, dd, J=8.7, 2.4 Hz), 7.24 (1H, dd, J=8.4, 1.8 Hz), 7.27 (1H, brs), 8.48 (1H, d, J=2.4 Hz), 8.61 (1H, brs), 11.95 (1H, s).

例150：化合物番号150の化合物の製造

原料として、5-プロモ-2-ヒドロキシ-N-[3,5-ビス(メトキシカルボニル)フェニル]ベンズアミド(化合物番号144)を用いて例109と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：89.0%

¹H-NMR (DMSO-d₆) : δ 6.98 (1H, d, J=8.7 Hz), 7.60 (1H, dd, J=8.7, 2.4 Hz), 7.24 (1H, dd, J=8.7, 2.7 Hz), 8.08 (1H, d, J=2.7 Hz), 8.24 (1H, t, J=1.5 Hz), 8.57 (2H, d, J=1.2 Hz), 10.67 (1H, s), 11.64 (1H, s).

例151：化合物番号151の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸及び2-メチル-5-[(1-メチル)エチル]アニリンを用いて例3と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：19.1%

¹H-NMR (CDCl₃) : δ 1.26 (6H, d, J=6.9 Hz), 2.30 (3H, s), 2.87-2.96 (1H, m), 7.00 (1H, d, J=8.7 Hz), 7.08 (1H, dd, J=7.8, 1.8 Hz), 7.20 (1H, d, J=7.8 Hz), 7.40 (1H, dd, J=8.7, 2.4 Hz), 7.49 (1H, d, J=2.7 Hz), 7.50 (1H, s), 7.71 (1H, s), 11.99 (1H, s).

例152：化合物番号152の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び2, 5-ジエトキシアニリンを用いて例3と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：59. 2%

¹H-NMR (DMSO-d₆) : δ 1.32 (3H, t, J=6.9Hz), 1.41 (3H, t, J=6.9Hz), 3.97 (2H, q, J=6.9Hz), 4.06 (2H, q, J=6.9Hz), 6.61 (1H, dd, J=9.0, 3.0Hz), 6.98 (1H, d, J=8.7Hz), 7.10 (1H, d, J=8.7Hz), 7.48 (1H, dd, J=8.7, 2.7Hz), 7.97 (1H, d, J=2.7Hz), 8.16 (1H, d, J=3.0Hz), 10.96 (1H, s), 11.91 (1H, s).

例153：化合物番号153の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び2, 5-ジメチルアニリンを用いて例3と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：90. 5%

¹H-NMR (CDCl₃) : δ 2.28 (3H, s), 2.35 (3H, s), 6.99 (1H, d, J=8.8Hz), 7.02 (1H, brs), 7.15 (1H, d, J=7.7Hz), 7.40 (1H, dd, J=8.8, 2.5Hz), 7.45 (1H, brs), 7.49 (1H, d, J=2.5Hz) 7.70 (1H, br), 11.96 (1H, brs).

例154：化合物番号154の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び5-クロロ-2-シアノアニリンを用いて例3と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：90. 0%

¹H-NMR (DMSO-d₆) : δ 7.09 (1H, d, J=9.0Hz), 7.53 (1H, dd, J=8.7, 3.0Hz), 7.82 (1H, dd, J=8.7, 2.4Hz), 7.95 (1H, d, J=3.0Hz), 8.07 (1H, d,

$J = 2.4\text{ Hz}$, 8.36 (1H, d, $J = 9.0\text{ Hz}$), 11.11 (1H, s), 12.36 (1H, s).

例155：化合物番号155の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び5-(N,N-ジエチルスルファモイル)-2-メトキシアニリンを用いて例3と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：44.8%

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 1.17 (6H, t, $J = 7.3\text{ Hz}$), 3.29 (4H, q, $J = 7.3\text{ Hz}$), 4.05 (3H, s), 7.00 (2H, dd, $J = 2.3, 8.9\text{ Hz}$), 7.41 (1H, dd, $J = 2.3, 8.9\text{ Hz}$), 7.48 (1H, d, $J = 2.6\text{ Hz}$), 7.65 (1H, dd, $J = 2.3, 8.6\text{ Hz}$), 8.56 (1H, br. s), 8.84 (1H, d, $J = 2.3\text{ Hz}$), 11.82 (1H, s).

例156：化合物番号156の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び2-クロロ-5-ニトロアニリンを用いて例3と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：73.3%

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) : δ 6.98 (1H, d, $J = 8.6\text{ Hz}$), 7.43 (1H, dd, $J = 2.6, 8.6\text{ Hz}$), 7.74 (1H, d, $J = 8.9\text{ Hz}$), 7.99 (1H, dd, $J = 3.0, 8.9\text{ Hz}$), 8.08 (1H, d, $J = 2.6\text{ Hz}$), 9.51 (1H, d, $J = 2.6\text{ Hz}$)

例157：化合物番号157の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び5-(N-フェニルカルバモイル)-2-メトキシアニリンを用いて例3と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：40.3%

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) : δ 3.99 (3H, s), 7.09 (2H, d, $J = 6.6, 6.9\text{ Hz}$), 7.24 (1H, d, $J = 8.6\text{ Hz}$), 7.3

5 (2H, d d, 6. 9, 7. 3 Hz), 7. 49 (1H, d, J = 2. 3, 8. 9 Hz), 7. 77 (3H, d, J = 8. 6 Hz), 8. 00 (1H, s), 8. 97 (1H, s), 10. 17 (1H, s), 10. 91 (1H, s), 12. 11 (1H, s).

例158：化合物番号158の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び2, 5-ジメトキシアニリンを用いて例3と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：73. 9%

¹H-NMR (CDCl₃) : δ 3. 82 (3H, s), 3. 93 (3H, s), 6. 66 (1H, d d, J = 3. 0, 8. 9 Hz), 6. 86 (1H, d, J = 8. 9 Hz), 6. 98 (1H, d, J = 8. 9 Hz), 7. 39 (1H, d d, J = 2. 6, 8. 9 Hz), 7. 47 (1H, d, J = 2. 6 Hz), 8. 08 (1H, d, J = 3. 0 Hz), 8. 60 (1H, b r. s), 12. 03 (1H, s).

例159：化合物番号159の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び5-アセチルアミノ-2-メトキシアニリンを用いて例3と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：16. 9%

¹H-NMR (DMSO-d₆) : δ 2. 01 (3H, s), 3. 85 (3H, s), 7. 03 (2H, t, J = 9. 6 Hz), 7. 49 (2H, d d, J = 8. 9, 9. 2 Hz), 7. 96 (1H, s), 8. 51 (1H, s), 9. 87 (1H, s), 10. 82 (1H, s), 12. 03 (1H, d, J = 4. 0 Hz).

例160：化合物番号160の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び5-メトキシ-2-メチルアニリンを用いて例3と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：100%

¹H-NMR (CDCl₃) : δ 2. 29 (3H, s), 3. 82 (3H, s), 6. 75 (1H, d d, J = 2. 6, 8. 2 Hz), 7. 00 (1H, d, J = 8.

9 Hz), 7. 16 (1H, d, J=8. 6 Hz), 7. 38 (1H, d, 2. 3 Hz), 7. 41 (1H, dd, J=2. 3, 8. 9 Hz), 7. 48 (1H, d, J=2. 3 Hz), 7. 70 (1H, br. s), 11. 92 (1H, s).

例161：化合物番号161の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び2, 5-ジブトキシアニリンを用いて例3と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：73. 9%

¹H-NMR (CDCl₃) : δ 0. 98 (3H, t, J=7. 2 Hz), 1. 05 (3H, t, J=7. 2 Hz), 1. 44-1. 65 (4H, m), 1. 72-1. 79 (2H, m), 1. 81-1. 91 (2H, m), 3. 97 (2H, t, J=6. 3 Hz), 4. 07 (2H, t, J=6. 3 Hz), 6. 64 (1H, d, J=9. 0, 3. 0 Hz), 6. 85 (1H, d, J=9. 3 Hz), 6. 99 (1H, d, J=9. 0 Hz), 7. 39 (1H, dd, J=8. 7, 2. 4 Hz), 7. 44 (1H, d, J=2. 7 Hz), 8. 08 (1H, d, J=3. 0 Hz), 8. 76 (1H, s), 12. 08 (1H, s).

例162：化合物番号162の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び2, 5-ジイソペンチルオキシシアニリンを用いて例3と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：59. 7%

¹H-NMR (CDCl₃) : δ 0. 97 (6H, d, J=6. 6 Hz), 1. 03 (6H, d, 6. 6 Hz), 1. 64-1. 98 (6H, m), 3. 99 (2H, t, J=6. 6 Hz), 4. 09 (2H, t, J=6. 3 Hz), 6. 63 (1H, dd, J=8. 7, 3. 0 Hz), 6. 85 (1H, d, J=8. 7 Hz), 6. 98 (1H, d, J=8. 7 Hz), 7. 38 (1H, dd, J=9. 0, 2. 4 Hz), 7. 43 (1H, d, J=2. 7 Hz), 8. 09 (1H, d, J=3. 0 Hz), 8. 75 (1H, s), 12. 08 (1H, s).

例163：化合物番号163の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び5-カルバモイル-2-メトキシアニリンを用いて例3と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：31.2%

¹H-NMR (CD₃OD) : δ 4.86 (3H, s), 6.93 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.18 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.35 (1H, dd, J = 3.0, 7.6 Hz), 7.47 (1H, dd, J = 2.0, 8.6 Hz), 8.00 (1H, d, J = 3.0 Hz), 8.80 (1H, d, J = 2.0 Hz).

例164：化合物番号164の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び5-[(1,1-ジメチル)プロピル]-2-フェノキシアニリンを用いて例3と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：65.2%

¹H-NMR (CDCl₃) : δ 0.69 (3H, t, J = 7.6 Hz), 1.29 (6H, s), 1.64 (2H, q, J = 7.6 Hz), 6.91 (1H, dd, J = 1.7, 7.6 Hz), 6.96 (1H, d, J = 8.9 Hz), 7.03 (2H, d, J = 8.9 Hz), 7.10 (1H, dt, J = 1.7, 7.6 Hz), 7.16 (1H, dt, J = 1.7, 7.6 Hz), 7.31-7.40 (4H, m), 8.42 (1H, dd, J = 2.0, 7.9 Hz), 8.53 (1H, brs) 11.94 (1H, s).

例165：化合物番号165の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び2-ヘキシルオキシー-5-(メチルスルホニル)アニリンを用いて例3と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：33.0%

¹H-NMR (CDCl₃) : δ 0.92 (3H, t, J = 6.9 Hz), 1.40-1.59 (6H, m), 1.90-2.01 (2H, m), 3.09 (3H, s), 4.22 (2H, t, J = 6.3 Hz), 7.01 (1H, d, J = 8.9 Hz), 7.06 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.40-7.43 (2H, m), 7.73 (1H, dd, J = 8.6, 2.3 Hz), 8.74 (1H, brs),

8. 99 (1H, d, J=2. 3Hz), 11. 76 (1H, s).

例166：化合物番号163の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び3' -アミノ-2, 2, 4' -トリメチルプロピオフェノンを用いて例3と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：44. 8%

¹H-NMR (CDCl₃) : δ 1. 38 (9H, s), 2. 38 (3H, s), 7. 01 (1H, d, J=8. 9Hz), 7. 31 (1H, d, J=7. 9Hz), 7. 42 (1H, dd, J=8. 9, 2. 6Hz), 7. 53 (1H, d, J=2. 6Hz), 7. 57 (1H, dd, J=7. 9, 2. 0Hz), 7. 83 (1H, br s), 8. 11 (1H, d, J=2. 0Hz), 11. 82 (1H, s).

例167：化合物番号167の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び5-メトキシ-2-(1-ピロリル)アニリンを用いて例3と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：53. 4%

¹H-NMR (CDCl₃) : δ 2. 46 (3H, s), 6. 51-6. 52 (2H, m), 6. 82-6. 85 (3H, m), 6. 93 (1H, d, J=8. 9Hz), 7. 06 (1H, d, J=7. 9Hz), 7. 30 (1H, d, J=7. 9Hz), 7. 32 (1H, dd, J=2. 3, 8. 9Hz), 7. 61 (1H, s), 8. 29 (1H, s), 11. 86 (1H, br s).

例168：化合物番号168の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び5-クロロ-2-トシリアニリンを用いて例3と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：8. 0%

¹H-NMR (CDCl₃) : δ 2. 38 (3H, s), 7. 02 (1H, d, J=8. 9Hz), 7. 25-7. 31 (3H, m), 7. 46 (1H, dd, J=2. 6, 8. 9Hz), 7. 68 (2H, d, J=8. 6Hz), 7. 74 (1H, d, J=2. 3Hz), 7. 96 (1H, d, J=8. 6Hz), 8. 56 (1H,

d, J = 2. 0 Hz), 10. 75 (1H, s), 11. 70 (1H, s).

例 169：化合物番号 169 の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び2-クロロ-5-トルアニリンを用いて例 3 と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：43. 5%

¹H-NMR (CDCl₃) : δ 2. 38 (3H, s), 7. 02 (1H, d, J = 8. 9 Hz), 7. 27 (1H, d, J = 7. 9 Hz), 7. 29 (1H, dd, J = 2. 0, 6. 6 Hz), 7. 46 (1H, dd, J = 2. 3, 8. 9 Hz), 7. 68 (2H, d, J = 8. 6 Hz), 7. 73 (2H, d, J = 2. 3 Hz), 7. 97 (1H, d, J = 8. 6 Hz), 8. 56 (1H, d, J = 2. 0 Hz), 10. 73 (1H, s), 11. 71 (1H, s).

例 170：化合物番号 170 の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び2-フルオロ-5-(メチルスルホニル)アニリンを用いて例 3 と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：28. 8%

¹H-NMR (CDCl₃) : δ 3. 12 (3H, s), 7. 03 (1H, d, J = 8. 9 Hz), 7. 38 (1H, dd, J = 8. 6, 10. 2 Hz), 7. 45 (1H, dd, J = 2. 3, 8. 9 Hz), 7. 53 (1H, d, J = 2. 3 Hz), 7. 80 (1H,ddd, J = 2. 3, 4. 6, 8. 6 Hz), 8. 25 (1H, s), 8. 98 (1H, dd, J = 2. 3, 7. 7 Hz), 11. 33 (1H, br. s.).

例 171：化合物番号 171 の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び2-メトキシ-5-フェノキシアニリンを用いて例 3 と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：77. 0%

¹H-NMR (CDCl₃) : δ 3. 98 (3H, s), 6. 80 (1H, d, J = 8. 8 Hz), 6. 90 (1H, d, J = 8. 8 Hz), 6. 95 - 7. 00 (3

H, m), 7.04–7.09 (1H, m), 7.29–7.35 (2H, m), 7.38 (1H, dd, J=8.8, 2.6 Hz), 7.47 (1H, d, J=2.6 Hz), 8.19 (1H, d, J=2.9 Hz), 8.61 (1H, br s), 11.92 (1H, s).

例172：化合物番号172の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び3-アミノ-4-メチルビフェニルを用いて例3と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：47.7%

¹H-NMR (DMSO-d₆) : δ 2.33 (3H, s), 7.06 (1H, d, J=8.7 Hz), 7.43–7.52 (4H, m), 7.64–7.67 (2H, m), 8.04 (1H, d, J=2.7 Hz), 8.19 (1H, d, J=1.5 Hz), 10.40 (1H, s), 12.22 (1H, s).

例173：化合物番号173の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び5-(α, α-ジメチルベンジル)-2-メトキシアニリンを用いて例3と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：89.0%

¹H-NMR (CDCl₃) : δ 1.72 (6H, s), 3.93 (3H, s), 6.83 (1H, d, J=8.8 Hz), 6.93 (1H, dd, J=2.6, 8.8 Hz), 6.96 (1H, d, J=9.2 Hz), 7.15–7.20 (1H, m), 7.25–7.28 (4H, m), 7.36 (1H, dd, J=2.6, 8.8 Hz), 7.46 (1H, d, J=2.6 Hz), 8.35 (1H, d, J=2.6 Hz), 8.51 (1H, s), 12.04 (1H, s).

例174：化合物番号174の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び5-モルホリノ-2-ニトロアニリンを用いて例3と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：4.1%

¹H-NMR (DMSO-d₆) : δ 3.46–3.52 (4H, m), 3.85

-3.94 (4H, m), 7.03 (1H, d, J=8.8Hz), 7.47 (1H, dd, J=2.9, 8.8Hz), 7.80 (1H, dd, J=2.6, 8.8Hz), 7.82 (1H, d, J=2.6Hz), 7.88 (1H, d, J=8.8Hz), 8.20 (1H, d, J=2.2Hz), 10.70 (1H, s), 11.43 (1H, s)

例175：化合物番号175の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び5-フルオロー-2-(1-イミダゾリル)アニリンを用いて例3と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：33.8%

¹H-NMR (DMSO-d₆) : δ 6.99 (1H, d, J=8.8Hz), 7.12-7.19 (2H, m), 7.42-7.51 (3H, m), 7.89 (1H, d, J=2.8Hz), 7.93 (1H, d, J=1.1Hz), 8.34 (1H, dd, J=11.4, 2.8Hz), 10.39 (1H, s), 11.76 (1H, brs).

例176：化合物番号176の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び2-ブチル-5-ニトロアニリンを用いて例3と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：15.3%

¹H-NMR (CDCl₃) : δ 0.99 (3H, t, J=7.3Hz), 1.39-1.51 (2H, m), 1.59-1.73 (2H, m), 2.71-2.79 (2H, m), 7.03 (1H, d, J=8.9Hz), 7.41-7.49 (3H, m), 7.92 (1H, s), 8.07 (1H, dd, J=2.3, 8.4Hz), 8.75 (1H, d, J=2.4Hz), 11.51 (1H, s).

例177：化合物番号177の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び5-[(1,1-ジメチル)プロピル]-2-ヒドロキシアニリンを用いて例3と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：36.0%

¹H-NMR (CDCl₃): δ 0.70 (3H, t, J=7.4Hz), 1.28 (6H, s), 1.63 (2H, q, J=7.4Hz), 6.97 (1H, d, J=6.3Hz), 7.00 (1H, d, J=6.6Hz), 7.08 (1H, s), 7.14 (1H, dd, J=2.5, 8.6Hz), 7.36 (1H, d, J=2.2Hz), 7.42 (1H, dd, J=2.5, 8.8Hz), 7.57 (1H, d, J=2.5Hz), 8.28 (1H, s), 11.44 (1H, s).

例178：化合物番号178の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び2-メトキシ-5-メチルアニリンを用いて例3と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：74.2%

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 2.27 (3H, s), 3.85 (3H, s), 6.90 (1H, dd, J=9.0, 2.4Hz), 6.98 (1H, d, J=9.0Hz), 7.05 (1H, d, J=9.0Hz), 7.47 (1H, dd, J=9.0, 3.0Hz), 7.97 (1H, d, J=3.0Hz), 8.24 (1H, d, J=2.4Hz), 10.79 (1H, s), 12.03 (1H, s).

例179：化合物番号179の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び2,5-ジフルオロアニリンを用いて例3と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：81.5%

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 6.98-7.07 (1H, m), 7.07 (1H, d, J=9.0Hz), 7.37-7.49 (1H, m), 7.52 (1H, dd, J=8.7, 3.0Hz), 7.95 (1H, d, J=2.7Hz), 8.15-8.22 (1H, m), 10.83 (1H, s), 12.25 (1H, s).

例180：化合物番号180の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び3,5-ジフルオロアニリンを用いて例3と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：82.0%

¹H-NMR (DMSO-d₆) : δ 7.00 (1H, t t, J=9.3, 2.1), 7.03 (1H, d, J=9.0 Hz), 7.47 (1H, dd, J=7.5, 2.7 Hz), 7.49 (1H, d, J=2.7 Hz), 7.51 (1H, d, J=2.1 Hz), 7.82 (1H, d, J=3.0 Hz), 10.63 (1H, s), 11.43 (1H, br s).

例181：化合物番号181の化合物の製造

原料として、3-ヒドロキシナフタレン-2-カルボン酸、及び3,5-ジクロロアニリンを用いて例3と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：44.3%

mp 254-255°C.

¹H-NMR (DMSO-d₆) : δ 7.34-7.39 (3H, m), 7.49-7.54 (1H, m), 7.76-7.79 (1H, m), 7.89 (2H, d, J=1.8 Hz), 7.92 (1H, m), 8.39 (1H, s), 10.75 (1H, s), 11.01 (1H, s).

例182：化合物番号182の化合物の製造

原料として、2-ヒドロキシナフタレン-1-カルボン酸、及び3,5-ジクロロアニリンを用いて例3と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：51.2%

mp 246-248°C.

¹H-NMR (DMSO-d₆) : δ 7.26 (1H, d, J=9.3 Hz), 7.31-7.37 (2H, m), 7.44-7.50 (1H, m), 7.65-7.68 (1H, m), 7.85-7.90 (4H, m), 10.23 (1H, s), 10.74 (1H, s).

例183：化合物番号183の化合物

本化合物は、市販化合物である。

販売元：Sigma-Aldrich社

カタログコード番号：S 0 1 3 6 1 - 8

例 184：化合物番号 184 の化合物の製造

原料として、5-クロロ-2-ヒドロキシニコチン酸、及び 3, 5-ビス [(1, 1-ジメチル) エチル] アニリンを用いて例 75 と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：59.1%

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d₆) : δ 1.29 (18H, s), 7.18 (1H, t, J = 1.8 Hz), 7.52 (2H, d, J = 1.8 Hz), 8.07 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.35 (1H, d, J = 3.3 Hz), 11.92 (1H, s), 13.10 (1H, s).

例 185：化合物番号 185 の化合物の製造

(1) 2-アミノ-4-[(1, 1-ジメチル) エチル] チアゾール
1-ブロモ-3, 3-ジメチル-2-ブタノン (5.03 g, 28.1 mmol)、
チオウレア (2.35 g, 30.9 mmol)、エタノール (30 mL) の混合物
を 1.5 時間加熱還流した。反応混合物を室温まで冷却後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液にあけ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を水、飽和食塩水で順次洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン:酢酸エチル = 2:1 → 1:1)
で精製して、標題化合物の黄白色粉末 (3.99 g, 90.9%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) : δ 1.26 (9H, s), 4.96 (2H, br s),
6.09 (1H, s).

以下の実施例において例 185 (1) の方法が引用されている場合、反応溶媒としては、エタノール等の溶媒を用いた。

(2) 2-アセトキシ-5-ブロモ-N-{4-[(1, 1-ジメチル) エチル]
チアゾール-2-イル} ベンズアミド

原料として、2-アセトキシ-5-ブロモ安息香酸、及び 2-アミノ-4-[(1, 1-ジメチル) エチル] チアゾールを用いて例 75 と同様の操作を行い、標題化

合物を得た。

収率：59.4%

¹H-NMR (CDCl₃) : δ 1.31 (9H, s), 2.44 (3H, s), 6.60 (1H, s), 7.13 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.68 (1H, dd, J = 8.7, 2.4 Hz), 8.17 (1H, d, J = 2.4 Hz), 9.72 (1H, br s).

[2-アセトキシ-5-ブロモ安息香酸：「ヨーロピアン・ジャーナル・オブ・メディシナル・ケミストリー (European Journal of Medicinal Chemistry)」, (フランス), 1996年, 第31巻, p. 861-874を参照し、原料として、5-ブロモサリチル酸、及び無水酢酸例を用いて34(1)と同様の操作を行って得た。後述する例244(1)と同様の操作を行って得た。]

(3) 5-ブロモ-N-{4-[(1,1-ジメチル)エチル]チアゾール-2-イル}-2-ヒドロキシベンズアミド (化合物番号185)

2-アセトキシ-5-ブロモ-N-{4-[(1,1-ジメチル)エチル]チアゾール-2-イル}ベンズアミド (100.1 mg, 0.25 mmol) のテトラヒドロフラン (3 mL) 溶液に、2規定水酸化ナトリウム (0.2 m l) を加え、室温で20分間攪拌した。反応混合物を希塩酸にあけ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去して得られた残渣をイソプロピルエーテル/n-ヘキサンで結晶化して、標題化合物の白色粉末 (70.1 mg, 78.9%)を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) : δ 1.30 (9H, s), 6.80 (1H, br s), 6.95 (1H, br s), 7.57 (1H, br s), 8.06 (1H, d, J = 2.4 Hz), 11.82 (1H, br s), 13.27 (1H, br s).

例186：化合物番号186の化合物の製造

(1) 2-アセトキシ-5-ブロモ-N-{5-ブロモ-4-[(1,1-ジメチル)エチル]チアゾール-2-イル}ベンズアミド
2-アセトキシ-5-ブロモ-N-{4-[(1,1-ジメチル)エチル]チアゾール-2-イル}チアゾール-2-イル

ールー2-イル} ベンズアミド(例185(2)の化合物; 0.20 g, 0.50 mmol)のアセトニトリル(10 mL)溶液に、N-ブロモコハク酸イミド(97.9 mg, 0.55 mmol)を加え、室温で1時間攪拌した。溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(n-ヘキサン:酢酸エチル=3:1)で精製して、標題化合物を粗生成物として得た。

(2) 5-ブロモ-N-{5-ブロモ-4-[(1,1-ジメチル)エチル]チアゾール-2-イル}-2-ヒドロキシベンズアミド(化合物番号186)
原料として、2-アセトキシ-5-ブロモ-N-{5-ブロモ-4-[(1,1-ジメチル)エチル]チアゾール-2-イル}ベンズアミドを用いて例2と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 90.9% (2工程)

¹H-NMR(DMSO-d₆): δ 1.42(9H, s), 6.99(1H, d, J=8.7 Hz), 7.61(1H, dd, J=8.7, 2.7 Hz), 8.02(1H, d, J=2.4 Hz), 11.79(1H, brs), 12.00(1H, brs).

例187: 化合物番号187の化合物の製造

原料として、5-ブロモサリチル酸、及び2-アミノ-5-ブロモ-4-(トリフルオロメチル)チアゾールを用いて例3と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 22.4%

mp 215°C (dec.).

¹H-NMR(DMSO-d₆): δ 7.00(1H, d, J=8.8 Hz), 7.61(1H, dd, J=8.8, 2.8 Hz), 7.97(1H, d, J=2.4 Hz).

[2-アミノ-5-ブロモ-4-(トリフルオロメチル)チアゾール:「ジャーナル・オブ・ヘテロサイクリック・ケミストリー (Journal of Heterocyclic Chemistry)」, (米国), 1991年, 第28巻, p. 1017参照]

例188：化合物番号188の化合物の製造

(1) α -ブロモピバロイルアセトニトリル

ピバロイルアセトニトリル(1.00 g, 7.99 mmol)の四塩化炭素(15 mL)溶液に、N-ブロモコハク酸イミド(1.42 g, 7.99 mmol)を加え、15分間加熱還流した。反応混合物を室温まで冷却後、不溶物を濾過して除去し、濾液を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(n-ヘキサン：酢酸エチル=4:1)で精製して、標題化合物の黄褐色オイル(1.43 g, 87.9%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 1.33 (9H, s), 5.10 (1H, s).

以下の実施例において例188(1)の方法が引用されている場合、ブロモ化剤としては、N-ブロモスクシンイミドを用いた。また、反応溶媒としては、四塩化炭素等の溶媒を用いた。

(2) 2-アミノ-5-シアノ-4-[(1,1-ジメチル)エチル]チアゾール原料として、 α -ブロモピバロイルアセトニトリル、及びチオウレアを用いて例185(1)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 66.3%

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 1.41 (9H, s), 5.32 (2H, s).

(3) 5-クロロ-N-{5-シアノ-4-[(1,1-ジメチル)エチル]チアゾール-2-イル}-2-ヒドロキシベンズアミド(化合物番号188)
原料として、5-クロロサリチル酸、及び2-アミノ-5-シアノ-4-[(1,1-ジメチル)エチル]チアゾールを用いて例3と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 63.4%

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) : δ 1.43 (9H, s), 7.06 (1H, d, $J=8.7\text{ Hz}$), 7.51 (1H, dd, $J=8.7, 3.0\text{ Hz}$), 7.85 (1H, d, $J=2.7\text{ Hz}$), 12.31 (2H, br).

例189：化合物番号189の化合物の製造

原料として、5-ブロモサリチル酸、及び2-アミノ-5-シアノ-4-[(1,1-ジメチル)エチル]チアゾール(例188(2)の化合物)を用いて例3と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：61.3%

¹H-NMR(DMSO-d₆) : δ 1.43(9H, s), 7.00(1H, d, J=8.7Hz), 7.62(1H, dd, J=8.7, 2.7Hz), 7.97(1H, d, J=2.7Hz), 11.75(1H, br), 12.43(1H, br).

例190：化合物番号190の化合物の製造

原料として、5-ブロモサリチル酸、及び2-アミノ-5-メチルチアゾールを用いて例3と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：12.9%

¹H-NMR(DMSO-d₆) : δ 2.33(3H, s), 6.91(1H, d, J=7.6Hz), 7.26(1H, s), 7.54(1H, d, J=9.6Hz), 8.03(1H, d, J=2.8Hz).

例191：化合物番号191の化合物の製造

原料として、5-ブロモサリチル酸、及び2-アミノ-4,5-ジメチルチアゾールを用いて例3と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：14.4%

¹H-NMR(DMSO-d₆) : δ 2.18(3H, s), 2.22(3H, s), 6.89(1H, d, J=8.8Hz), 7.51(1H, d, J=6.8Hz), 8.02(1H, d, J=2.8Hz), 13.23(1H, br s).

例192：化合物番号192の化合物の製造

原料として、5-ブロモサリチル酸、及び2-アミノ-5-メチル-4-フェニルチアゾールを用いて例3と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：27.7%

mp 243-244°C.

¹H-NMR (CD₃OD) : δ 2.47 (3H, s), 6.92 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.36 - 7.41 (1H, m), 7.44 - 7.50 (2H, m), 7.53 (1H, dd, J = 9.0, 2.7 Hz), 7.57 - 7.61 (2H, m), 8.16 (1H, d, J = 2.7 Hz).

[2-アミノ-5-メチル-4-フェニルチアゾール：「薬学雑誌：ジャーナル・オブ・ザ・ファーマシューティカル・ソサエティ・オブ・ジャパン (Yakugaku Zasshi: Journal of The Pharmaceutical Society of Japan)」, 1961年, 第81巻, p. 1456 参照]

例193：化合物番号193の化合物の製造

原料として、(4-フルオロフェニル)アセトンを用いて例188 (1) ~ (3)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：28.8% (3工程)

(1) α-ブロモ-(4-フルオロフェニル)アセトン

¹H-NMR (CDCl₃) : δ 2.33 (3H, s), 5.41 (1H, s), 7.07 (2H, t, J = 8.7 Hz), 7.43 (2H, dd, J = 8.7, 5.1 Hz).

(2) 2-アミノ-4-メチル-5-(4-フルオロフェニル)チアゾール

¹H-NMR (CDCl₃) : δ 2.27 (3H, s), 4.88 (2H, s), 7.07 (2H, t, J = 8.7 Hz), 7.32 (2H, dd, J = 8.7, 5.4 Hz).

(3) 5-ブロモ-N-[4-メチル-5-(4-フルオロフェニル)チアゾール-2-イル]-2-ヒドロキシベンズアミド (化合物番号193)

¹H-NMR (DMSO-d₆) : δ 2.36 (3H, s), 6.95 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.33 (2H, t, J = 8.7 Hz), 7.52 - 7.59 (3H, m), 8.06 (1H, d, J = 3.0 Hz), 12.01 - 13.65 (2H, br).

例194：化合物番号194の化合物の製造

原料として、3-(トリフルオロメチル)フェニルアセトンを用いて例188(1)～(3)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：39.8%（3工程）

(1) α -ブロモ-3-(トリフルオロメチル)フェニルアセトン

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 2.38 (3H, s), 5.43 (1H, s), 7.52 (1H, t, $J=7.8\text{ Hz}$), 7.61–7.66 (2H, m), 7.69–7.70 (1H, m).

(2) 2-アミノ-4-メチル-5-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]チアゾール

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 2.32 (3H, s), 4.95 (2H, s), 7.46–7.56 (3H, m), 7.59–7.61 (1H, m).

(3) 5-ブロモ-N-{4-メチル-5-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]チアゾール-2-イル}-2-ヒドロキシベンズアミド（化合物番号194）

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) : δ 2.40 (3H, s), 6.97 (1H, d, $J=8.7\text{ Hz}$), 7.59 (1H, dd, $J=8.7, 2.4\text{ Hz}$), 7.71–7.84 (4H, m), 8.06 (1H, d, $J=2.4\text{ Hz}$), 12.09 (1H, br), 12.91–13.63 (1H, br).

例195：化合物番号195の化合物の製造

原料として、2,2-ジメチル-3-ヘキサノンを用いて例188(1)～(3)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：17.0%（3工程）

(2) 2-アミノ-4-[(1,1-ジメチル)エチル]-5-エチルチアゾール

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 1.21 (3H, t, $J=7.5\text{ Hz}$), 1.32 (9H, s), 2.79 (2H, q, $J=7.5\text{ Hz}$), 4.63 (2H, br s).

(3) 5-ブロモ-N-{4-[(1,1-ジメチル)エチル]-5-エチルチア

ゾール-2-イル} - 2-ヒドロキシベンズアミド (化合物番号 195)

¹H-NMR (CDCl₃): δ 1.32 (3H, t, J=7.5 Hz), 1.41 (9H, s), 2.88 (2H, q, J=7.5 Hz), 6.84 (1H, d, J=9.0 Hz), 7.44 (1H, dd, J=8.7, 2.4 Hz), 8.05 (1H, d, J=2.7 Hz), 11.46 (2H, br).

例 196 : 化合物番号 196 の化合物の製造

原料として、5-ブロモサリチル酸、及び 2-アミノ-4-エチル-5-フェニルチアゾールを用いて例 3 と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 17.4%

mp 224-225°C.

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 1.24 (3H, t, J=7.6 Hz), 2.70 (2H, q, J=7.6 Hz), 6.95 (1H, brd, J=7.6 Hz), 7.39-7.42 (1H, m), 7.45-7.51 (4H, m), 7.56 (1H, brd; J=8.0 Hz), 8.06 (1H, d, J=2.8 Hz), 11.98 (1H, brs).

例 197 : 化合物番号 197 の化合物の製造

原料として、ベンジルイソプロピルケトンを用いて例 188 (1) ~ (3) と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 4.4% (3工程)

(2) 2-アミノ-4-イソプロピル-5-フェニルチアゾール

¹H-NMR (CDCl₃): δ 1.23 (6H, d, J=6.6 Hz), 3.05 (1H, m), 4.94 (2H, s), 7.28-7.41 (5H, m).

(3) 5-ブロモ-N-(4-イソプロピル-5-フェニルチアゾール-2-イル)-2-ヒドロキシベンズアミド (化合物番号 197)

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 1.26 (6H, d, J=6.0 Hz), 3.15 (1H, m), 6.98 (1H, brs), 7.43-7.53 (5H, m), 7.59 (1H, brs), 8.08 (1H, d, J=2.7 Hz), 11.90

(1 H, b r d), 13.33 (1 H, b r d).

例198：化合物番号198の化合物の製造

原料として、1-フェニル-2-ヘキサンを用いて例188(1)～(3)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：52.6%（3工程）

(1) α -ブロモ-1-フェニル-2-ヘキサン

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 0.85 (3 H, t, $J = 7.2\text{ Hz}$), 1.19-1.32 (2 H, m), 1.50-1.60 (2 H, m), 2.59 (2 H, t d, $J = 7.5, 3.9\text{ Hz}$), 5.44 (1 H, s), 7.34-7.45 (5 H, m).

(2) 2-アミノ-4-ブチル-5-フェニルチアゾール

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 0.89 (3 H, t, $J = 7.5\text{ Hz}$), 1.28-1.41 (2 H, m), 1.61-1.71 (2 H, m), 2.56-2.61 (2 H, m), 4.87 (2 H, s), 7.25-7.40 (5 H, m).

(3) 5-ブロモ-N-(4-ブチル-5-フェニルチアゾール-2-イル)-2-ヒドロキシベンズアミド（化合物番号198）

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) : δ 0.85 (3 H, t, $J = 7.2\text{ Hz}$), 1.23-1.35 (2 H, m), 1.59-1.69 (2 H, m), 2.70 (2 H, t, $J = 7.2\text{ Hz}$), 6.96 (1 H, d, $J = 6.9\text{ Hz}$), 7.39-7.59 (6 H, m), 8.07 (1 H, d, $J = 2.4\text{ Hz}$), 11.93 (1 H, b r), 13.18-13.59 (1 H, b r).

例199：化合物番号199の化合物の製造

(1) 4-ブロモ-2,2,6,6-テトラメチル-3,5-ヘプタンジオン [α -ブロモジビバロイルメタン]

2,2,6,6-テトラメチル-3,5-ヘプタンジオン（ジビバロイルメタン；1.00 g, 5.42 mmol) の四塩化炭素 (10 mL) 溶液に、N-ブロモコハク酸イミド (965.8 mg, 5.42 mmol) を加え、2時間加熱還流

した。反応混合物を室温まで冷却後、不溶物を濾過して除去し、濾液を減圧留去して、標題化合物の白色結晶（1.42 g, 定量的）を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) : δ 1.27 (18H, s), 5.67 (1H, s).

以下の実施例において例199(1)の方法が引用されている場合、プロモ化剤としては、N-ブロモコハク酸イミドを用いた。また、反応溶媒としては、四塩化炭素等の溶媒を用いた。

(2) 2-アミノ-4-[(1,1-ジメチル)エチル]-5-[(2,2-ジメチル)プロピオニル]チアゾール

4-ブロモ-2,2,6,6-テトラメチル-3,5-ヘプタンジオン(α -ブロモ-ジピバロイルメタン；1.42 g, 5.40 mmol)、チオウレア(451.8 mg, 5.94 mmol)、エタノール(15 mL)の混合物を2時間加熱還流した。反応混合物を室温まで冷却後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液にあけ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を水、飽和食塩水で順次洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去して得られた残渣をジクロロメタン/n-へキサンで結晶化して、標題化合物の白色結晶(1.23 g, 94.5%)を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) : δ 1.26 (9H, s), 1.29 (9H, s), 5.03 (2H, s).

(3) 5-クロロ-N-{4-[(1,1-ジメチル)エチル]-5-[(2,2-ジメチル)プロピオニル]チアゾール-2-イル}-2-ヒドロキシベンズアミド(化合物番号199)

5-クロロサリチル酸(143.6 mg, 0.83 mmol)、2-アミノ-4-[(1,1-ジメチル)エチル]エチル-5-[(2,2-ジメチル)プロピオニル]チアゾール(200.0 mg, 0.83 mmol)、三塩化リン(40 μL, 0.46 mmol)、クロロベンゼン(4 mL)の混合物を3時間加熱還流した。反応混合物を室温まで冷却後、溶媒を減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(n-へキサン：酢酸エチル=3:1)で精製して、標題化合物の白色粉末(159.1 mg, 48.4%)を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) : δ 1.33 (9H, s), 1.35 (9H, s), 6.99 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.43 (1H, dd, J = 9.0, 2.7 Hz), 7.70 (1H, d, J = 2.7 Hz), 10.52 (2H, br).

以下の実施例において例199(3)の方法が引用されている場合、酸ハロゲン化剤としては、三塩化リンを用いた。また、反応溶媒としては、モノクロロベンゼン、トルエン等の溶媒を用いた。

例200：化合物番号200の化合物の製造

原料として、5-クロロ-N-{4-[(1,1-ジメチル)エチル]-5-[(2,2-ジメチル)プロピオニル]チアゾール-2-イル}-2-ヒドロキシベンズアミド(化合物番号199)、及びアセチルクロリドを用いて例5と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：65.3%

¹H-NMR (CDCl₃) : δ 1.32 (9H, s), 1.33 (9H, s), 2.46 (3H, s), 7.22 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.56 (1H, d, J = 8.7, 2.4 Hz), 8.05 (1H, d, J = 2.7 Hz), 9.82 (1H, br s).

例201：化合物番号201の化合物の製造

原料として、5-プロモサリチル酸、及び2-アミノ-4-[(1,1-ジメチル)エチル]-5-[(2,2-ジメチル)プロピオニル]チアゾール(例199(2)の化合物)を用いて例199(3)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：23.8%

¹H-NMR (CDCl₃) : δ 1.33 (9H, s), 1.35 (9H, s), 6.94 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.55 (1H, dd, J = 8.7, 2.1 Hz), 7.85 (1H, d, J = 2.1 Hz), 10.51 (2H, br).

例202：化合物番号202の化合物の製造

原料として、ピバロイル酢酸エチルエステルを用いて例199(1)～(3)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：45.7%（3工程）

(1) α -ブロモピバロイル酢酸 エチルエステル

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 1.28 (9H, s), 1.29 (3H, t, $J = 7.2\text{ Hz}$), 4.26 (2H, q, $J = 7.2\text{ Hz}$), 5.24 (1H, s).

(2) 2-アミノ-4-[(1,1-ジメチル)エチル]チアゾール-5-カルボン酸 エチルエステル

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 1.32 (3H, t, $J = 7.2\text{ Hz}$), 1.43 (9H, s), 4.24 (2H, q, $J = 7.2\text{ Hz}$), 5.18 (2H, s).

(3) 2-(5-ブロモ-2-ヒドロキシベンゾイル)アミノ-4-[(1,1-ジメチル)エチル]チアゾール-5-カルボン酸 エチルエステル（化合物番号202）

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) : δ 1.30 (3H, t, $J = 7.2\text{ Hz}$), 1.44 (9H, s), 4.27 (2H, q, $J = 6.9\text{ Hz}$), 7.00 (1H, d, $J = 8.7\text{ Hz}$), 7.63 (1H, dd, $J = 8.7, 2.7\text{ Hz}$), 8.02 (1H, d, $J = 2.4\text{ Hz}$), 11.80 (1H, br), 12.12 (1H, br).

例203：化合物番号203の化合物の製造

原料として、2-(5-ブロモ-2-ヒドロキシベンゾイル)アミノ-4-[(1,1-ジメチル)エチル]チアゾール-5-カルボン酸 エチルエステル（化合物番号202）を用いて例36と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：85.5%

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) : δ 1.44 (9H, s), 7.00 (1H, d, $J = 9.0\text{ Hz}$), 7.62 (1H, dd, $J = 9.0, 2.7\text{ Hz}$), 8.02 (1H, d, $J = 2.4\text{ Hz}$), 11.83 (1H, brs), 12.04 (1H, brs), 12.98 (1H, brs).

例204：化合物番号204の化合物の製造

(1) 2-アミノ-5-ブロモ-4-[(1,1-ジメチル)エチル]チアゾール

2-アミノ-4-[(1, 1-ジメチル)エチル]チアゾール(例185(1))の化合物; 0. 87 g, 5. 6 mmol)の四塩化炭素(9 mL)溶液に、N-ブロモコハク酸イミド(1. 00 g, 5. 6 mmol)を加え、室温で1時間攪拌した。反応混合物にヘキサンを加え、不溶物を濾過して除去し、濾液を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(n-ヘキサン:酢酸エチル=2:1)で精製して、標題化合物の黄灰色粉末(1. 23 g, 93. 7%)を得た。

¹H-NMR(CDCl₃): δ 1.39 (9H, s), 4.81 (2H, br s).

(2) 2-アミノ-4-[(1, 1-ジメチル)エチル]-5-ピペリジノチアゾール

2-アミノ-5-ブロモ-4-[(1, 1-ジメチル)エチル]チアゾール(0. 10 g, 0. 42 mmol)、ピペリジン(0. 1 mL)、炭酸カリウム(0. 20 g)、アセトニトリル(4 mL)の混合物を3時間加熱還流した。反応混合物を室温まで冷却後、水にあけ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を水、飽和食塩水で順次洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(n-ヘキサン:酢酸エチル=2:1)で精製して、標題化合物の黄色結晶(80. 7 mg, 79. 3%)を得た。

¹H-NMR(CDCl₃): δ 1.32 (9H, s), 1.64 (4H, t, J=5. 7 Hz), 1.71-1.77 (2H, m), 2.35 (2H, br s), 2.99 (2H, br s), 4.68 (2H, s).

以下の実施例において例204(2)の製造法が引用されている場合、塩基としては、炭酸ナトリウム等の塩基を用いた。また、反応溶媒としては、アセトニトリル等の溶媒を用いた。

(3) 2-アセトキシ-5-ブロモ-N-{4-[(1, 1-ジメチル)エチル]-5-ピペリジノチアゾール-2-イル}ベンズアミド
アルゴン雰囲気下、2-アセトキシ-5-ブロモ安息香酸(90. 3 mg, 0. 35 mmol)、2-アミノ-4-[(1, 1-ジメチル)エチル]-5-ピペリ

ジノチアゾール (80.7 mg, 0.34 mmol)、ピリジン (0.1 mL)、テトラヒドロフラン (3 mL) の混合物にオキシ塩化リン (46 μ L, 0.50 mmol) を加え、室温で2時間攪拌した。反応混合物を2規定塩酸にあけ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を水、飽和食塩水で順次洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (*n*-ヘキサン：酢酸エチル = 3 : 1) で精製して、標題化合物の粗生成物 (84.3 mg) を得た。

以下の実施例において例204(3)の製造法が引用されている場合、酸ハロゲン化剤としては、オキシ塩化リンを用いた。塩基としては、ピリジンを用いた。また、反応溶媒としては、ジクロロメタン、テトラヒドロフラン等の溶媒を用いた。

(4) 5-ブロモ-N-{4-[(1,1-ジメチル)エチル]-5-ピペリジノチアゾール-2-イル}-2-ヒドロキシベンズアミド (化合物番号204) 2-アセトキシ-5-ブロモ-N-{4-[(1,1-ジメチル)エチル]-5-ピペリジノチアゾール-2-イル}ベンズアミド (粗生成物, 84.3 mg) のエタノール (3 mL) 溶液に、2規定水酸化ナトリウム溶液 (0.1 mL) を加え、室温で1時間攪拌した。反応混合物を2規定塩酸にあけ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を水、飽和食塩水で順次洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (*n*-ヘキサン：酢酸エチル = 4 : 1) で精製して、標題化合物の白色粉末 (54.1 mg, 36.3% ; 2工程) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1.41 (9H, s), 1.56 (2H, br s), 1.67-1.74 (4H, m), 2.79 (4H, br s), 6.85 (1H, d, $J=9.0\text{ Hz}$), 7.45 (1H, dd, $J=9.0, 2.4\text{ Hz}$), 8.06 (1H, d, $J=2.4\text{ Hz}$), 11.70 (2H, br).

以下の実施例において例204(4)の製造法が引用されている場合、塩基としては、水酸化ナトリウム、炭酸カリウム等の無機塩基を用いた。また、反応溶媒

としては、水、メタノール、エタノール、テトラヒドロフラン等の溶媒を単独若しくは混合して用いた。

例205：化合物番号205の化合物の製造

原料として、2-アミノ-5-ブロモ-4-[(1, 1-ジメチル)エチル]チアゾール(例204(1)の化合物)、及びモルホリンを用いて例204(2)～(4)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：17.1%

(2) 2-アミノ-4-[(1, 1-ジメチル)エチル]-5-モルホリノチアゾール

¹H-NMR (CDCl₃) : δ 1.33 (9H, s), 2.76 (4H, br s), 3.79 (4H, br s), 4.66 (2H, s).

(3) 2-アセトキシ-5-ブロモ-N-{4-[(1, 1-ジメチル)エチル]-5-モルホリノチアゾール-2-イル}ベンズアミド

粗生成物のまま次反応に用いた。

(4) 5-ブロモ-N-{4-[(1, 1-ジメチル)エチル]-5-モルホリノチアゾール-2-イル}-2-ヒドロキシベンズアミド(化合物番号205)

¹H-NMR (CDCl₃) : δ 1.24 (9H, s), 2.89 (4H, dd, J=4.8, 4.2Hz), 3.83 (4H, dd, J=4.5, 4.2Hz), 6.89 (1H, d, J=9.0Hz), 7.49 (1H, dd, J=9.0, 2.4Hz), 7.98 (1H, d, J=2.1Hz), 11.20 (2H, br).

例206：化合物番号206の化合物の製造

原料として、2-アミノ-5-ブロモ-4-[(1, 1-ジメチル)エチル]チアゾール(例204(1)の化合物)、及び4-メチルピペラジンを用いて例204(2)～(4)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：6.9%

(2) 2-アミノ-4-[(1, 1-ジメチル)エチル]-5-(4-メチルピペラジン-1-イル)チアゾール

¹H-NMR (DMSO-d₆) : δ 1.25 (9H, s), 2.12 (2H, br s), 2.19 (3H, s), 2.57 (2H, br s), 2.72 (4H, br s), 6.51 (2H, s).

(3) 2-アセトキシ-N-{4-[(1,1-ジメチル)エチル]-5-(4-メチルピペラジン-1-イル)チアゾール-2-イル}ベンズアミド
粗生成物のまま次反応に用いた。

(4) 5-プロモ-N-{4-[(1,1-ジメチル)エチル]-5-(4-メチルピペラジン-1-イル)チアゾール-2-イル}-2-ヒドロキシベンズアミド(化合物番号206)

¹H-NMR (CD₃OD) : δ 1.41 (9H, s), 2.55 (3H, s), 2.87 (4H, br s), 3.03 (4H, br s), 6.88 (1H, d, J=8.7Hz), 7.49 (1H, dd, J=8.7, 2.7Hz), 8.11 (1H, d, J=2.7Hz).

例207：化合物番号207の化合物の製造

原料として、2-アミノ-5-プロモ-4-[(1,1-ジメチル)エチル]チアゾール(例204(1)の化合物)、及び4-フェニルピペラジンを用いて例204(2)～(4)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：6.9%

(2) 2-アミノ-4-[(1,1-ジメチル)エチル]-5-(4-フェニルピペラジン-1-イル)チアゾール

¹H-NMR (CDC1₃) : δ 1.34 (9H, s), 2.80 (2H, br s), 3.03 (4H, br s), 3.55 (2H, br s), 4.69 (2H, s), 6.88 (1H, tt, J=7.2, 1.2Hz), 6.95 (2H, dd, J=9.0, 1.2Hz), 7.28 (2H, dd, J=8.7, 7.2Hz).

(3) 2-アセトキシ-5-プロモ-N-{4-[(1,1-ジメチル)エチル]-5-(4-フェニルピペラジン-1-イル)チアゾール-2-イル}ベンズアミド

粗生成物のまま次反応に用いた。

(4) 5-ブロモ-N-[4-[(1, 1-ジメチル)エチル]-5-(4-フェニルピペラジン-1-イル)チアゾール-2-イル]-2-ヒドロキシベンズアミド(化合物番号207)

¹H-NMR(DMSO-d₆): δ 1.39(9H, s), 2.97(4H, s), 3.30(4H, s), 6.82(1H, t, J=7.5Hz), 6.97(2H, brs), 6.99(2H, t, J=7.5Hz), 7.58(1H, brs), 8.05(1H, d, J=2.4Hz), 11.69(1H, brs), 11.82(1H, brs).

例208: 化合物番号208の化合物の製造

原料として、5-ブロモサリチル酸、及び2-アミノ-4-フェニルチアゾールを用いて例199(3)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 16.0%

mp 239°C (dec.).

¹H-NMR(DMSO-d₆): δ 7.02(1H, d, J=8.4Hz), 7.34(1H, t, J=7.6Hz), 7.44(2H, t, J=7.6Hz), 7.62(1H, dd, J=8.4, 2.8Hz), 7.67(1H, s), 7.92(2H, d, J=7.2Hz), 8.08(1H, d, J=2.8Hz), 11.88(1H, brs), 12.05(1H, brs).

例209: 化合物番号209の化合物の製造

原料として、5-ブロモサリチル酸、及び2-アミノ-4-フェニルチアゾール-5-酢酸メチルエステルを用いて例199(3)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 32.1%

mp 288.5-229.5°C.

¹H-NMR(DMSO-d₆): δ 3.66(3H, s), 3.95(2H, s), 6.99(1H, d, J=8.0Hz), 7.42(1H, d, J=6.0Hz),

7. 48 (2H, b r t, J = 7. 6 Hz), 7. 56 - 7. 61 (3H, m),
 8. 07 (1H, d, J = 2. 4 Hz), 11. 85 (1H, b r s), 11. 9
 8 (1H, b r s).

例210：化合物番号210の化合物の製造

{2-[(5-ブロモ-2-ヒドロキシベンゾイル) アミノ]-4-フェニルチアゾール-5-イル}酢酸 メチルエステル（化合物番号209；75mg, 0.17 mmol）のメタノール（5mL）溶液に、2規定水酸化ナトリウム（0.5mL, 1mmol）を加え、室温で12時間攪拌した。反応混合物を2規定塩酸にあけ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を水、飽和食塩水で順次洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去して得られた残渣をn-ヘキサン／酢酸エチルで懸濁洗浄して、標題化合物の淡黄白色結晶（56mg, 77.3%）を得た。

mp 284-286°C.

¹H-NMR (DMSO-d₆) : δ 3. 84 (2H, s), 6. 98 (1H, d, J = 8. 8 Hz), 7. 42 (1H, d, J = 6. 8 Hz), 7. 49 (2H, t, J = 7. 6 Hz), 7. 58 - 7. 61 (3H, m), 8. 07 (1H, d, J = 2. 8 Hz), 12. 25 (1H, b r s).

例211：化合物番号211の化合物の製造

原料として、5-ブロモサリチル酸、及び2-アミノ-4, 5-ジフェニルチアゾールを用いて例199(3)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：25. 9%

mp 262-263°C.

¹H-NMR (DMSO-d₆) : δ 7. 02 (1H, d, J = 8. 1 Hz), 7. 34 - 7. 47 (10H, m), 7. 63 (1H, d, J = 6. 9 Hz), 8. 08 (1H, d, J = 2. 4 Hz), 11. 88 (1H, b r s), 12. 08 (1H, b r s).

[2-アミノ-4, 5-ジフェニルチアゾール：「日本化学雑誌 (Nihon Kagaku

Zasshi)」, 1962年, 第83巻, p. 209参照]

例212: 化合物番号212の化合物の製造

原料として、5-ブロモサリチル酸、及び2-アミノ-4-ベンジル-5-フェニルチアゾールを用いて例199(3)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 28.1%

mp 198-200°C.

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 4.08 (2H, s), 6.95 (1H, d, J=8.8Hz), 7.15-7.22 (3H, m), 7.30 (2H, t, J=7.6Hz), 7.38-7.43 (1H, m), 7.47 (4H, d, J=4.4Hz), 7.57 (1H, brd, J=8.8Hz), 8.05 (1H, d, J=2.4Hz), 11.98 (1H, brs).

[2-アミノ-4-ベンジル-5-フェニルチアゾール:「ケミカル・アンド・ファーマシューティカル・ブレティン (Chemical & Pharmaceutical Bulletin)」, 1962年, 第10巻, p. 376参照]

例213: 化合物番号213の化合物の製造

原料として、5-ブロモサリチル酸、及び2-アミノ-5-フェニル-4-(トリフルオロメチル)チアゾールを用いて例199(3)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 33.2%

mp 250°C (dec.). ¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 7.02 (1H, d, J=8.8Hz), 7.51 (5H, s), 7.63 (1H, dd, J=8.8, 2.4Hz), 8.02 (1H, d, J=2.8Hz), 12.38 (1H, brs).

例214: 化合物番号214の化合物の製造

原料として、1-フェニル-1,3-ブタンジオンを用いて例199(1)~(3)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 8.9% (3工程)

(1) α -ブロモ-1-フェニル-1, 3-プロパンジオン

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 2.46 (3H, s), 5.62 (1H, s), 7.48 - 7.54 (2H, m), 7.64 (1H, t t, $J = 7.5, 2.1\text{Hz}$), 7.97 - 8.01 (2H, m).

(2) 2-アミノ-5-アセチル-4-フェニルチアゾール

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) : δ 2.18 (3H, s), 7.50 - 7.55 (2H, m), 7.59 - 7.68 (3H, m), 8.69 (2H, b r s).

(3) 5-ブロモ-N-(5-アセチル-4-フェニルチアゾール-2-イル)-2-ヒドロキシベンズアミド (化合物番号 214)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) : δ 2.44 (3H, s), 6.99 (1H, d, $J = 9.0\text{Hz}$), 7.55 - 7.71 (4H, m), 7.76 - 7.80 (2H, m), 8.01 (1H, d, $J = 2.4\text{Hz}$), 12.36 (2H, b r).

例 215：化合物番号 215 の化合物の製造

原料として、1, 3-ジフェニル-1, 3-プロパンジオンを用いて例 199 (1) ~ (3) と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：49.7%

(1) α -ブロモ-1, 3-ジフェニル-1, 3-プロパンジオン

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 6.55 (1H, s), 7.45 - 7.50 (4H, m), 7.61 (2H, t t, $J = 7.2, 2.1\text{Hz}$), 7.98 - 8.01 (4H, m).

(2) 2-アミノ-5-ベンゾイル-4-フェニルチアゾール

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) : δ 7.04 - 7.18 (5H, m), 7.22 - 7.32 (3H, m), 7.35 - 7.38 (2H, m), 8.02 (2H, s).

(3) 5-ブロモ-N-(5-ベンゾイル-4-フェニルチアゾール-2-イル)-2-ヒドロキシベンズアミド (化合物番号 215)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) : δ 7.03 (1H, d, $J = 8.7\text{Hz}$), 7.17 - 7.30 (5H, m), 7.39 - 7.47 (3H, m), 7.57 - 7.

6.0 (2 H, m), 7.64 (1 H, dd, J = 8.7, 2.7 Hz), 8.05 (1 H, d, J = 2.4 Hz), 11.82 (1 H, br s), 12.35 (1 H, br s).

例 216：化合物番号 216 の化合物の製造

原料として、5-ブロモサリチル酸、及び2-アミノ-4-フェニルチアゾール-5-カルボン酸 エチルエステルを用いて例 199(3)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：28.6%

m.p. 197-199°C.

¹H-NMR (DMSO-d₆) : δ 1.21 (3 H, t, J = 6.8 Hz), 4.20 (2 H, q, J = 6.8 Hz), 7.01 (1 H, d, J = 8.8 Hz), 7.43-7.48 (3 H, m), 7.63 (1 H, dd, J = 8.8, 2.4 Hz), 7.70-7.72 (2 H, m), 8.04 (1 H, d, J = 2.4 Hz), 12.33 (1 H, br s).

例 217：化合物番号 217 の化合物の製造

2-(5-ブロモ-2-ヒドロキシベンゾイル)アミノ-4-フェニルチアゾール-5-カルボン酸 エチルエステル（化合物番号 216）を用いて例 36 と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：67.0%

¹H-NMR (DMSO-d₆) : δ 7.00 (1 H, d, J = 8.8 Hz), 7.42-7.44 (3 H, m), 7.62 (1 H, dd, J = 8.8, 2.4 Hz), 7.70-7.72 (2 H, m), 8.04 (1 H, d, J = 2.4 Hz), 12.31 (1 H, br s), 12.99 (1 H, br s).

例 218：化合物番号 218 の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び2-アミノ-4-フェニルチアゾール-5-カルボン酸 エチルエステルを用いて例 199(3)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：69.4%

¹H-NMR (DMSO-d₆) : δ 1.22 (3H, t, J=7.5Hz), 4.21 (2H, q, J=7.5Hz), 7.07 (1H, d, J=8.7Hz), 7.43-7.47 (3H, m), 7.53 (1H, dd, J=8.7, 2.4Hz), 7.70-7.74 (2H, m), 7.92 (1H, d, J=3.0Hz), 11.88 (1H, br), 12.29 (1H, brs).

例219：化合物番号219の化合物の製造

原料として、ペンタフルオロベンゾイル酢酸エチルエステルを用いて例199

(1)～(3)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：40.0%（3工程）

(1) α-ブロモ-ペントフルオロベンゾイル酢酸 エチルエステル

粗成生物のまま次反応に用いた。

(2) 2-アミノ-4-(ペントフルオロフェニル)チアゾール-5-カルボン酸 エチルエステル

¹H-NMR (CDCl₃) : δ 1.23 (3H, t, J=7.2Hz), 4.21 (2H, q, J=7.2Hz), 5.41 (2H, s).

(3) 2-(5-ブロモ-2-ヒドロキシベンゾイル)アミノ-4-(ペントフルオロフェニル)チアゾール-5-カルボン酸 エチル(化合物番号219)

¹H-NMR (DMSO-d₆) : δ 1.20 (3H, t, J=7.2Hz), 2.51 (2H, q, J=7.2Hz), 7.02 (1H, d, J=8.7Hz), 7.64 (1H, dd, J=8.7, 2.7Hz), 7.90 (1H, d, J=3.0Hz), 11.92 (1H, br), 12.58 (1H, br).

例220：化合物番号220の化合物の製造

2-(5-ブロモ-2-ヒドロキシベンゾイル)アミノ-4-フェニルチアゾール-5-カルボン酸(化合物番号217; 0.20g, 0.48mmol)、メチルアミン 40%メタノール溶液(0.2mL)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール 水和物(96.7mg, 0.72mmol)、WSC·HCl(137.2

mg, 0. 72 mmol)、テトラヒドロフラン (15 mL) の混合物を室温で18時間攪拌した。反応混合物を2規定塩酸にあけ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を水、飽和食塩水で順次洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン:酢酸エチル=1:2) で精製、ジクロロメタン/n-ヘキサンで結晶化して、標題化合物の白色粉末 (87.9 mg, 42.6%) を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 2.70 (3H, d, J=4.5 Hz), 7.02 (1H, d, J=9.0 Hz), 7.40–7.48 (3H, m), 7.63 (1H, dd, J=9.0, 2.4 Hz), 7.68–7.71 (2H, m), 8.06 (1H, d, J=2.4 Hz), 8.16 (1H, t, J=4.5 Hz), 11.88 (1H, br), 12.15 (1H, brs).

以下の実施例において例220の方法が引用されている場合、脱水縮合剤としては、WSC・HC1、及び1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物を用いた。また、反応溶媒としては、テトラヒドロフラン等の溶媒を用いた。

例221：化合物番号221の化合物の製造

原料として、2-(5-ブロモ-2-ヒドロキシベンゾイル)アミノ-4-フェニルチアゾール-5-カルボン酸(化合物番号217)、及びエチルアミンの70%水溶液を用いて例220と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 62.5%

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 1.05 (3H, t, J=6.9 Hz), 3.15–3.24 (2H, m), 7.02 (1H, d, J=8.7 Hz), 7.40–7.47 (3H, m), 7.63 (1H, dd, J=8.7, 3.0 Hz), 7.69–7.72 (2H, m), 8.06 (1H, d, J=2.4 Hz), 8.20 (1H, t, J=5.4 Hz), 11.84 (1H, br), 12.14 (1H, brs).

例222：化合物番号222の化合物の製造

原料として、2-(5-ブロモ-2-ヒドロキシベンゾイル)アミノ-4-フェ

ニルチアゾールー5-カルボン酸(化合物番号217)、及びイソプロピルアミンを用いて例220と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：23.9%

¹H-NMR(DMSO-d₆) : δ 1.07(6H, d, J=6.3Hz), 4.02(1H, m), 7.02(1H, d, J=9.0Hz), 7.40-7.52(3H, m), 7.64(1H, dd, J=8.7, 2.7Hz), 7.69-7.73(2H, m), 8.06(1H, d, J=2.7Hz), 11.89(1H, br), 12.14(1H, brs).

例223：化合物番号223の化合物の製造

原料として、2-(5-ブロモ-2-ヒドロキシベンゾイル)アミノ-4-フェニルチアゾールー5-カルボン酸(化合物番号217)、及び2-フェネチルアミンを用いて例220と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：62.2%

¹H-NMR(DMSO-d₆) : δ 2.78(2H, t, J=7.5Hz), 3.43(2H, q, J=7.5Hz), 7.02(1H, d, J=9.0Hz), 7.19-7.24(3H, m), 7.27-7.33(2H, m), 7.39-7.41(3H, m), 7.61-7.65(3H, m), 8.06(1H, d, J=2.4Hz), 8.25(1H, t, J=6.0Hz), 11.85(1H, brs), 12.15(1H, brs).

例224：化合物番号224の化合物の製造

原料として、5-ブロモサリチル酸、及び2-アミノ-4-(トリフルオロメチル)チアゾールー5-カルボン酸エチルエステルを用いて例199(3)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：88.7%

¹H-NMR(DMSO-d₆) : δ 1.32(3H, t, J=7.2Hz), 4.33(2H, q, J=7.2Hz), 7.01(1H, d, J=8.7Hz), 7.63(1H, dd, J=8.7, 2.7Hz), 7.98(1H, d, J=2.4

Hz), 12.64 (1H, b r).

例225：化合物番号225の化合物の製造

原料として、4-ヒドロキシビフェニル-3-カルボン酸、及び2-アミノ-4-フェニルチアゾール-5-カルボン酸 エチルエステルを用いて例199(3)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：61.7%

mp 207-208°C.

¹H-NMR (DMSO-d₆) : δ 1.23 (3H, t, J=7.2Hz), 4.22 (2H, q, J=7.2Hz), 7.16 (1H, d, J=8.7Hz), 7.36 (1H, t, J=7.5Hz), 7.45-7.50 (5H, m), 7.69-7.76 (4H, m), 7.85 (1H, dd, J=8.7, 2.4Hz), 8.31 (1H, d, J=2.4Hz), 11.73 (1H, b r s), 12.60 (1H, b r s).

[4-ヒドロキシビフェニル-3-カルボン酸：「テトラヘドロン(Tetrahedron)」，(米国)，1997年，第53巻，p. 11437参照]

例226：化合物番号226の化合物の製造

原料として、(4' -フルオロー-4-ヒドロキシビフェニル)-3-カルボン酸及び2-アミノ-4-フェニルチアゾール-5-カルボン酸 エチルエステルを用いて例199(3)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：62.7%

mp 237-238°C.

¹H-NMR (DMSO-d₆) : δ 1.22 (3H, t, J=7.2Hz), 4.21 (2H, q, J=7.2Hz), 7.13 (1H, d, J=8.4Hz), 7.28 (2H, t, J=8.8Hz), 7.44-7.45 (3H, m), 7.71-7.75 (4H, m), 7.81 (1H, dd, J=8.8, 2.4Hz), 8.27 (1H, d, J=2.4Hz), 11.67 (1H, b r s), 12.58 (1H, b r s).

[(4' -フルオロー-4-ヒドロキシビフェニル) -3-カルボン酸：「テトラヘドロン (Tetrahedron)」，1997年，第53巻，p. 11437参照]

例227：化合物番号227の化合物の製造

原料として、(2', 4' -ジフルオロー-4-ヒドロキシビフェニル) -3-カルボン酸及び2-アミノ-4-フェニルチアゾール-5-カルボン酸 エチルエス

テルを用いて例199(3)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：45.6%

mp 206-207°C.

¹H-NMR (DMSO-d₆) : δ 1.22 (3H, t, J = 7.2Hz), 4.22 (2H, q, J = 7, 2Hz), 7.17 (1H, d, J = 9.0Hz), 7.21 (1H, td, J = 8.7, 2.4Hz), 7.38 (1H, ddd, J = 11.7, 9.3, 2.4Hz), 7.44-7.46 (3H, m), 7.60-7.75 (4H, m), 8.13-8.14 (1H, m), 11.86 (1H, brs), 12.46 (1H, brs).

例228：化合物番号228の化合物の製造

(1) [4-ヒドロキシ-4'-(トリフルオロメチル)ビフェニル] -3-カルボン酸

5-プロモサリチル酸 (500 mg, 2.30 mmol)、ジヒドロキシ-4-(トリフルオロメチル)フェニルボラン (488 mg, 2.57 mmol)、酢酸パラジウム (10 mg, 0.040 mmol) 及び1 mol/L炭酸ナトリウム水溶液 (7 mL) の混合物を80°Cで1時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却後、2規定塩酸にあけ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を水、飽和食塩水で順次洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去して得られた残渣を、定法に従い、トリメチルシリルジアゾメタン及びメタノールによりメチルエステル化し、次いでシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン：酢酸エチル=5:1) で精製して、無色液体 (563 mg) を得た。この液体のメタノール (10 mL) 溶液に、2規定水酸化ナトリウム (3 mL) を加え、60°Cで1

時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却後、2規定塩酸にあけ酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を水、飽和食塩水で順次洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去して得られた残渣をn-ヘキサン/ジクロルメタンで懸濁洗浄して、標題化合物の白色結晶(458mg, 70.4%)を得た。

mp 185°C (dec.) .

¹H-NMR (DMSO-d₆) : δ 7.09 (1H, d, J=8.8Hz), 7.77 (2H, d, J=8.0Hz), 7.85 (2H, d, J=8.0Hz), 7.90 (1H, dd, J=8.8, 2.0Hz), 8.10 (1H, d, J=2.4Hz), 11.80 (1H, brs).

(2) 2- {[4-ヒドロキシ-4'-(トリフルオロメチル)ビフェニル]-3-カルボニル}アミノ-4-フェニルチアゾール-5-カルボン酸 エチルエステル(化合物番号228)

原料として、[4-ヒドロキシ-4'-(トリフルオロメチル)ビフェニル]-3-カルボン酸及び2-アミノ-4-フェニルチアゾール-5-カルボン酸 エチルエステルを用いて例199(3)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：41.7%

mp 236-237°C.

¹H-NMR (DMSO-d₆) : δ 1.22 (3H, t, J=7.2Hz), 4.21 (2H, q, J=7.2Hz), 7.18 (1H, d, J=8.8Hz), 7.44-7.45 (3H, m), 7.72-7.74 (2H, m), 7.81 (2H, d, J=8.4Hz), 7.91 (1H, dd, J=8.8, 2.4Hz), 7.93 (2H, d, J=8.4Hz), 8.36 (1H, d, J=2.4Hz), 11.78 (1H, brs), 12.62 (1H, brs).

例229：化合物番号229の化合物の製造

原料として、2-ヒドロキシ-5-(1-ピロリル)安息香酸、及び2-アミノ-4-フェニルチアゾール-5-カルボン酸 エチルエステルを用いて例199(3)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：55.0%

¹H-NMR (DMSO-d₆) : δ 1.22 (3H, t, J = 7.2 Hz), 4.22 (2H, q, J = 7.2 Hz), 6.26 (2H, t, J = 2.1 Hz), 7.13 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.32 (2H, t, J = 2.1 Hz), 7.43 - 7.47 (3H, m), 7.70 - 7.75 (3H, m), 8.09 (1H, d, J = 2.7 Hz), 11.58 (1H, br s), 12.55 (1H, br s):

例230：化合物番号230の化合物の製造

(1) 2-ヒドロキシ-5-(2-チエニル)安息香酸

5-ブロモサリチル酸(500mg, 2.30mmol)、の1, 2-ジメトキシエタン(5mL)溶液に、アルゴン雰囲気下、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(80mg, 0.07mmol)を加え、室温で10分間攪拌した。次いで、ジヒドロキシ-2-チエニルボラン(324mg, 2.53mmol)及び1mol/L炭酸ナトリウム水溶液(7mL)を加え、2時間加熱還流した。反応混合物を室温まで冷却後、2規定塩酸にあけ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を水、飽和食塩水で順次洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去して得られた残渣を、定法に従い、トリメチルシリルジアゾメタン及びメタノールによりメチルエステル化し、次いで、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(n-ヘキサン：酢酸エチル=5:1)で精製して、黄色液体(277mg)を得た。この液体のメタノール(5mL)溶液に、2規定水酸化ナトリウム(1.5mL)を加え、60℃で1時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却後、2規定塩酸にあけ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を水、飽和食塩水で順次洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去して得られた残渣をn-ヘキサン/ジクロルメタンで晶析して、標題化合物の白色結晶(58mg, 11.5%)を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) : δ 6.95 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.09 (1H, dd, J=4.8, 3.6 Hz), 7.37 (1H, dd, J=4.0, 1.2 Hz), 7.45 (1H, dd, J=5.2, 1.2 Hz), 7.74 (1H, dd,

$J=8.8, 2.8\text{ Hz}$, 7.96(1H, d, $J=2.8\text{ Hz}$).

(2) 2-[2-ヒドロキシ-5-(2-チエニル)ベンゾイル]アミノ-4-フェニルチアゾール-5-カルボン酸 エチルエステル (化合物番号230)
原料として、2-ヒドロキシ-5-(2-チエニル)安息香酸、及び2-アミノ-4-フェニルチアゾール-5-カルボン酸 エチルエステルを用いて例199

(3) と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：58.2%

mp 213-214°C.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 1.22(3H, t, $J=7.2\text{ Hz}$), 4.21(2H, q, $J=7.2\text{ Hz}$), 7.10(1H, d, $J=9.2\text{ Hz}$), 7.12(1H, dd, $J=4.8, 3.6\text{ Hz}$), 7.44-7.46(4H, m), 7.50(1H, dd, $J=4.8, 1.2\text{ Hz}$), 7.71-7.74(2H, m), 7.79(1H, dd, $J=8.8, 2.4\text{ Hz}$), 8.21(1H, d, $J=2.4\text{ Hz}$), 11.78(1H, brs), 12.44(1H, brs).

例231：化合物番号231の化合物の製造

(1) 2-アミノ-4-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]チアゾール
 $3',5'$ -ビス(トリフルオロメチル)アセトフェノン(0.51g, 2.0mmol)のテトラヒドロフラン(5mL)溶液に、フェニルトリメチルアンモニウムトリプロミド(753mg, 2mmol)を加え、室温で5時間攪拌した。反応混合物を水にあけ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去して得られた残渣にエタノール(5mL)、チオウレア(152mg, 2mmol)を加え、30分間加熱還流した。反応混合物を室温まで冷却後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液にあけ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(n-ヘキサン:酢酸エチル=2:1)で精製、n-ヘキサンで懸濁洗浄して、

標題化合物の薄黄白色結晶 (520.1 mg, 83.3%) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) : δ 5.03 (2H, s), 6.93 (1H, s),
7.77 (1H, s), 8.23 (2H, s).

(2) 5-クロロ-2-ヒドロキシ-N-[4-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]チアゾール-2-イル]ベンズアミド(化合物番号231)、5-クロロサリチル酸(172.6 mg, 1 mmol)、2-アミノ-4-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]チアゾール(312.2 mg, 1 mmol)、三塩化リン(44 μL, 0.5 mmol)、モノクロロベンゼン(5 mL)の混合物を4時間加熱還流した。反応混合物を室温まで冷却後、水にあけ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(n-ヘキサン：酢酸エチル=3:1→2:1)で精製して、標題化合物の淡黄白色粉末(109.8 mg, 23.5%)を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) : δ 7.08 (1H, d, J=8.7 Hz), 7.53 (1H, dd, J=9.0, 3.0 Hz), 7.94 (1H, d, J=3.0 Hz), 8.07 (1H, s), 8.29 (1H, s), 8.60 (2H, s), 11.77 (1H, s), 12.23 (1H, s).

例232：化合物番号232の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び2-アミノ-4,5,6,7-テトラヒドロベンゾ[b]チオフェン-3-カルボン酸エチルエステルを用いて例3と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：49.6%

¹H-NMR (DMSO-d₆) : δ 1.32 (3H, t, J=7.2 Hz), 1.74 (4H, br), 2.63 (2H, br), 2.75 (2H, br), 4.30 (2H, q, J=7.2 Hz), 7.05 (1H, d, J=9.0 Hz), 7.50 (1H, dd, J=8.7, 3.0 Hz), 7.92 (1H, d, J=3.0 Hz), 12.23 (1H, s), 13.07 (1H, s).

例233：化合物番号233の化合物の製造

原料として、5-ブロモサリチル酸、及び3-アミノ-5-フェニルピラゾールを用いて例3と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：9.2%

¹H-NMR (DMSO-d₆) : δ 6.98 (1H, d, J=8.8Hz), 7.01 (1H, s), 7.35 (1H, t, J=7.6Hz), 7.46 (2H, t, J=7.6Hz), 7.58 (1H, dd, J=8.8, 2.8Hz), 7.74-7.76 (2H, m), 8.19 (1H, s), 10.86 (1H, s), 12.09 (1H, s), 13.00 (1H, brs).

例234：化合物番号234の化合物の製造

(1) 2-アミノ-4, 5-ジエチルオキサゾール

プロピオイン(1.03g, 8.87mmol)のエタノール(15mL)溶液に、シアナミド(0.75g, 17.7mmol)、ナトリウムエトキシド(1.21g, 17.7mmol)を加え、室温で3.5時間攪拌した。反応混合物を水にあけ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を水、飽和食塩水で順次洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ジクロロメタン:メタノール=9:1)で精製して、標題化合物の黄色アモルファス(369.2mg, 29.7%)を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) : δ 1.04 (3H, t, J=7.5Hz), 1.06 (3H, t, J=7.5Hz), 2.20 (2H, q, J=7.5Hz), 2.43 (2H, q, J=7.5Hz), 6.15 (2H, s).

(2) 2-アセトキシ-5-ブロモ-N-(4, 5-ジエチルオキサゾール-2-イル)ベンズアミド

原料として、2-アセトキシ-5-ブロモ安息香酸、及び2-アミノ-4, 5-ジエチルオキサゾールを用いて例5と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：22.0%

¹H-NMR (CDCl₃) : δ 1.22 (3H, t, J=7.5Hz), 1.2

3 (3 H, t, J = 7. 5 Hz), 2. 38 (3 H, s), 2. 48 (2 H, q, J = 7. 5 Hz), 2. 57 (2 H, q, J = 7. 5 Hz), 6. 96 (1 H, d, J = 8. 7 Hz), 7. 58 (1 H, dd, J = 8. 7, 2. 7 Hz), 8. 32 (1 H, s), 11. 40 (1 H, br).

(3) 5-ブロモ-N-(4, 5-ジエチルオキサゾール2-イル)-2-ヒドロキシベンズアミド(化合物番号234)

原料として、2-アセトキシ-5-ブロモ-N-(4, 5-ジエチルオキサゾール2-イル)ベンズアミドを用いて例2と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 70. 2%

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1. 25 (3 H, t, J = 7. 5 Hz), 1. 26 (3 H, t, J = 7. 5 Hz), 2. 52 (2 H, q, J = 7. 5 Hz), 2. 60 (2 H, q, J = 7. 5 Hz), 6. 84 (1 H, d, J = 8. 7 Hz), 7. 43 (1 H, dd, J = 8. 7, 3. 0 Hz), 8. 17 (1 H, d, J = 3. 0 Hz), 11. 35 (1 H, br), 12. 83 (1 H, br).

例235: 化合物番号235の化合物の製造

原料として、5-ブロモサリチル酸、及び2-アミノ-4, 5-ジフェニルオキサゾールを用いて例3と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 32. 6%

mp 188-189°C.

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 6. 98 (1 H, d, J = 8. 7 Hz), 7. 40-7. 49 (6 H, m), 7. 53-7. 56 (2 H, m), 7. 59-7. 63 (3 H, m), 8. 01 (1 H, d, J = 2. 4 Hz), 11. 80 (2 H, br s).

[2-アミノ-4, 5-ジフェニルオキサゾール:「ツオーナル・オルガニッショスコイ・キミー:ロシアン・ジャーナル・オブ・オーガニック・ケミストリー (Zhurnal Organicheskoi Khimii: Russian Journal of Organic Chemistry)」,

(ロシア), 1980年, 第16巻, p. 2185参照]

例236：化合物番号236の化合物の製造

(1) 2-アミノ-4, 5-ビス(フラン-2-イル)オキサゾール

フロイン(0.50 g, 2.60 mmol)のエタノール(15 ml)溶液に、シアナミド(218.8 mg, 5.20 mmol)、ナトリウムエトキシド(530.8 mg, 7.80 mmol)を加え、室温で2時間攪拌した。反応混合物を水にあけ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を水、飽和食塩水で順次洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(n-ヘキサン:酢酸エチル=1:1→1:2)で精製して、標題化合物の黒褐色結晶(175.0 mg, 31.1%)を得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆) : δ 6.59 (1H, dd, J=3.3, 2.1 Hz), 6.62 (1H, dd, J=3.3, 2.1 Hz), 6.73 (1H, dd, J=3.3, 0.6 Hz), 6.80 (1H, dd, J=3.3, 0.9 Hz), 7.05 (2H, s), 7.75-7.76 (2H, m).

(2) 5-ブロモ-N-[4, 5-ビス(フラン-2-イル)オキサゾール-2-イル]-2-ヒドロキシベンズアミド(化合物番号236)

原料として、5-ブロモサリチル酸、及び2-アミノ-4, 5-ビス(フラン-2-イル)オキサゾールを用いて例3と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 12.9%

¹H-NMR(DMSO-d₆) : δ 6.65 (1H, dd, J=3.6, 1.8 Hz), 6.68 (1H, dd, J=3.6, 1.8 Hz), 6.75 (1H, d, J=8, 7 Hz), 6.92 (1H, dd, J=3.6, 0.9 Hz), 6.93 (1H, d, J=3.3 Hz), 7.37 (1H, dd, J=8.7, 2.7 Hz), 7.80 (1H, dd, J=1.8, 0.9 Hz), 7.84 (1H, d, J=1.8, 0.9 Hz), 7.92 (1H, d, J=3.0 Hz), 8.8 (2H, br).

例237：化合物番号237の化合物の製造

(1) 2-アセトキシ-N-(5-トリフルオロメチル-1, 3, 4-チアジアゾール-2-イル)ベンズアミド

原料として、O-アセチルサリチル酸クロリド、及び2-アミノ-5-トリフルオロメチル-1, 3, 4-チアジアゾールを用いて例1と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：51. 1%

¹H-NMR (DMSO-d₆) : δ 2.23 (3H, s), 7.32 (1H, d, J = 8.0, 1.2Hz), 7.45 (1H, t d, J = 7.6, 1.2Hz), 7.69 (1H, t d, J = 8.0, 2.0Hz), 7.87 (1H, dd, J = 8.0, 2.0Hz), 13.75 (1H, br s).

(2) 2-ヒドロキシ-N-(5-トリフルオロメチル-1, 3, 4-チアジアゾール-2-イル)ベンズアミド(化合物番号237)

原料として、2-アセトキシ-N-(5-トリフルオロメチル-1, 3, 4-チアジアゾール-2-イル)ベンズアミドを用いて例2と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：92. 9%

¹H-NMR (DMSO-d₆) : δ 7.00 (1H, t d, J = 8.0, 0.8Hz), 7.06 (1H, d, J = 8.4Hz), 7.51 (1H, ddd, J = 8.4, 7.6, 2.0Hz), 7.92 (1H, dd, J = 8.0, 1.6Hz), 12.16 (1H, br).

例238：化合物番号238の化合物の製造

原料として、5-プロモサリチル酸、及び2-アミノ-5-トリフルオロメチル-1, 3, 4-チアジアゾールを用いて例3と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：80. 2%

¹H-NMR (DMSO-d₆) : δ 7.01 (1H, d, J = 9.0Hz), 7.63 (1H, dd, J = 8.7, 2.7Hz), 7.97 (1H, d, J = 2.4

H z).

例239：化合物番号239の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び3-アミノピリジンを用いて例3と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：23. 2%

¹H-NMR (DMSO-d₆) : δ 7. 02 (1H, d, J = 9. 3 Hz), 7. 42 (1H, d d d, J = 9. 0, 4. 8, 0. 6 Hz), 7. 47 (1H, d d, J = 8. 7, 5. 7 Hz), 7. 92 (1H, d, J = 2. 7 Hz), 8. 15 (1H, d d d, J = 8. 4, 2. 4, 1. 5 Hz), 8. 35 (1H, d d, J = 7. 8, 1. 5 Hz), 8. 86 (1H, d, J = 2. 4 Hz), 10. 70 (1H, s).

例240：化合物番号240の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び5-アミノ-2-クロロピリジンを用いて例3と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：12. 2%

¹H-NMR (DMSO-d₆) : δ 7. 04 (1H, d, J = 9. 0 Hz), 7. 49 (1H, d d, J = 9. 0, 3. 0 Hz), 7. 54 (1H, d, J = 8. 4 Hz), 7. 88 (1H, d, J = 2. 7 Hz), 8. 21 (1H, d d, J = 8. 7, 2. 7 Hz), 8. 74 (1H, d, J = 2. 7 Hz), 10. 62 (1H, s), 11. 57 (1H, s).

例241：化合物番号241の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び2-アミノ-6-クロロ-4-メトキシピリミジンを用いて例3と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：2. 2%、白色固体

¹H-NMR (DMSO-d₆) : δ 3. 86 (3H, s), 6. 85 (1H, s), 7. 01 (1H, d, J = 9. 0 Hz), 7. 47 (1H, d d, J = 9. 0, 3. 0 Hz), 7. 81 (1H, d, J = 3. 0 Hz), 11. 08 (1H, s), 11.

6.5 (1H, s).

例242：化合物番号242の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び3-アミノキノリンを用いて例3と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：4.3%

¹H-NMR (DMSO-d₆) : δ 7.07 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.51 (1H, dd, J = 9.0, 3.0 Hz), 7.61 (1H, dt, J = 7.8, 1.2 Hz), 7.70 (1H, dt, J = 7.8, 1.5 Hz), 7.98 (2H, d, J = 3.0 Hz), 8.01 (1H, s), 8.82 (1H, d, J = 2.4 Hz), 10.80 (1H, s), 11.74 (1H, s).

例243：化合物番号243の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び2-アミノ-6-ブロモピリジンを用いて例3と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：12.3%

¹H-NMR (DMSO-d₆) : δ 7.07 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.42 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.51 (1H, dd, J = 8.7, 2.7 Hz), 7.82 (1H, t, J = 7.5 Hz), 7.94 (1H, d, J = 3.0 Hz), 8.24 (1H, d, J = 7.8 Hz), 10.95 (1H, s), 11.97 (1H, s).

例244：化合物番号244の化合物の製造

(1) 2-アセトキシ-5-クロロ安息香酸

5-クロロサリチル酸 (13.35 g, 77 mmol)、無水酢酸 (20 mL) の混合物に濃硫酸 (0.08 mL) をゆっくり滴下した。反応混合物が固化した後、冰水にあけ、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して得られた残渣をn-ヘキサンで懸濁洗浄して、標題化合物の白色結晶 (15.44 g, 93.0%)を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) : δ 2.25 (3H, s), 7.27 (1H, d,

$J = 8.7\text{ Hz}$), 7.72 (1H, dd, $J = 8.7, 2.7\text{ Hz}$), 7.89 (1H, d, $J = 2.7\text{ Hz}$), 13.47 (1H, s).

(2) 2-アセトキシ-5-クロロ-N-(ピリダジン-2-イル)ベンズアミド

原料として、2-アセトキシ-5-クロロ安息香酸、及び2-アミノピリダジンを用いて例204(3)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：19.7%

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 2.42 (3H, s), 7.19 (1H, d, $J = 8.7\text{ Hz}$), 7.54 (1H, dd, $J = 8.7, 2.7\text{ Hz}$), 8.01 (1H, d, $J = 2.4\text{ Hz}$), 8.28 (1H, dd, $J = 2.4, 1.8\text{ Hz}$), 8.42 (1H, d, $J = 2.4\text{ Hz}$), 9.09 (1H, s), 9.66 (1H, d, $J = 1.8\text{ Hz}$).

(3) 5-クロロ-2-ヒドロキシ-N-(ピリダジン-2-イル)ベンズアミド(化合物番号244)

原料として、2-アセトキシ-5-クロロ-N-(ピリダジン-2-イル)ベンズアミドを用いて例2と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：72.6%

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) : δ 7.09 (1H, d, $J = 9.0\text{ Hz}$), 7.52 (1H, dd, $J = 8.7, 2.7\text{ Hz}$), 7.96 (1H, d, $J = 2.7\text{ Hz}$), 8.44-8.47 (2H, m), 9.49 (1H, s), 10.99 (1H, s), 12.04 (1H, s).

例245：化合物番号245の化合物の製造

原料として、5-ブロモサリチル酸、及び2-アミノ-5-ブロモピリミジンを用いて例3と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：10.3%

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) : δ 6.98 (1H, d, $J = 8.8\text{ Hz}$), 7.59 (1H, dd, $J = 8.8, 2.4\text{ Hz}$), 8.00 (1H, d, $J = 2.8$

H z), 8. 86 (2H, s), 11. 09 (1H, s), 11. 79 (1H, s).

例246：化合物番号246の化合物の製造

原料として、2-(5-ブロモ-2-ヒドロキシベンゾイル)アミノ-4-フェニルチアゾール5-カルボン酸(化合物番号217)、及びプロピルアミンを用いて例220と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：23. 1%

¹H-NMR (DMSO-d₆) : δ 0. 82 (3H, t, J = 7. 5 Hz), 1. 39-1. 51 (2H, m), 3. 13 (2H, q, J = 6. 6 Hz), 7. 02 (1H, d, J = 9. 0 Hz), 7. 40-7. 48 (3H, m), 7. 63 (1H, dd, J = 8. 7, 2. 7 Hz), 7. 68-7. 72 (2H, m), 8. 06 (1H, d, J = 2. 7 Hz), 8. 18 (1H, t, J = 5. 7 Hz), 11. 87 (1H, br s), 12. 14 (1H, br s).

例247：化合物番号247の化合物の製造

5-スルフォサリチル酸(218mg, 1mmol)、3, 5-ビス(トリフルオロメチル)アニリン(229mg, 1mmol)、三塩化リン(88μL, 1mmol)、オルトキシレン(5mL)の混合物を3時間加熱還流した。反応混合物を室温まで冷却後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(n-ヘキサン:酢酸エチル=3:1)で精製して、標題化合物の白色固体(29mg, 9. 2%)を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) : δ 7. 15 (1H, d, J = 8. 8 Hz), 7. 65 (2H, s), 7. 73 (1H, s), 7. 81 (1H, s), 7. 82 (1H, dd, J = 8. 7, 2. 5 Hz), 8. 23 (1H, d, J = 2. 5 Hz), 8. 38 (2H, s), 10. 87 (1H, s), 11. 15 (1H, br s).

例248：化合物番号248の化合物の製造

5-クロロサリチル酸(87mg, 0. 5mmol)、2, 2-ビス(3-アミノ-4-メチルフェニル)-1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロプロパン(363mg, 1mmol)、三塩化リン(44μL, 0. 5mmol)、トルエン(4

mL) の混合物を4時間加熱還流した。反応混合物を室温まで冷却後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(n-ヘキサン:酢酸エチル=5:1)で精製して、標題化合物の白色(16mg, 4.9%)を得た。(後述する例251、化合物番号251の化合物を副生成物として得た。)

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 2.34 (6H, s), 7.04 (4H, d, J=8.8Hz), 7.39 (2H, d, J=8.4Hz), 7.48 (2H, d, J=8.8, 2.9Hz), 7.96 (2H, d, J=2.9Hz), 8.19 (2H, s), 10.44 (2H, s), 12.17 (2H, s).

例249：化合物番号249の化合物の製造

原料として、3-フェニルサリチル酸、及び3,5-ビス(トリフルオロメチル)アニリンを用いて例3と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 64.6%

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 7.12 (1H, t, J=8.1Hz), 7.37 (1H, tt, J=7.5, 1.5Hz), 7.43-7.48 (2H, m), 7.56-7.60 (3H, m), 7.91 (1H, s), 8.07, (1H, dd, J=8.1, 1.5Hz), 8.48 (2H, s), 11.00 (1H, s), 12.16 (1H, s).

例250：化合物番号250の化合物の製造

原料として、4-フルオロサリチル酸、及び3,5-ビス(トリフルオロメチル)アニリンを用いて例3と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 65.7%

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 6.81-6.90 (2H, m), 7.84 (1H, s,), 7.93-7.98 (1H, m,), 8.45 (2H, s,), 10.78 (1H, s), 11.81 (1H, s,).

例251：化合物番号251の化合物の製造

前述した例248において、化合物番号248の化合物との混合物を分離して得た。

収率：9. 4 %

¹H-NMR (CD₃OD) : δ 2.16 (3H, s), 2.34 (3H, s), 6.69 (1H, d, J=8.2Hz), 6.76 (1H, br s) 6.95 (1H, d, J=8.8Hz), 7.02 (1H, d, J=8.0Hz), 7.15 (1H, d, J=8.2Hz), 7.29 (1H, d, J=8.2Hz), 7.37 (1H, dd, J=8.8, 2.6Hz), 7.97 (1H, d, J=2.6Hz), 7.98 (1H, s).

例252：化合物番号252の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び4-[2-アミノ-4-(トリフルオロメチル)フェノキシ]ベンゾニトリルを用いて例3と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：11.6 %

¹H-NMR (CD₃OD) : δ 6.88 (1H, d, J=8.6Hz), 7.19 (2H, d, J=8.9Hz), 7.24 (1H, d, J=8.6Hz), 7.33 (1H, dd, J=8.8, 2.8Hz), 7.46 (1H, dd, J=8.9, 1.9Hz), 7.76 (2H, d, J=8.9Hz), 7.98 (1H, d, J=2.7Hz), 8.96 (1H, s).

例253：化合物番号253の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び3-アミノ-4-(4-メトキシフェノキシ)ベンゾトリフルオライドを用いて例3と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：88.1 %

¹H-NMR (CDCl₃) : δ 3.85 (3H, s) 6.81 (1H, d, J=8.5Hz), 6.97-7.02 (3H, m), 7.08 (2H, d, J=8.8Hz), 7.30 (1H, m), 7.40 (1H, dd, J=8.8, 1.9Hz), 7.45 (1H, d, J=2.2Hz), 8.70 (1H, s), 8.78 (1H, d, J=1.6Hz), 11.76 (1H, s).

例 254：化合物番号 254 の化合物の製造

原料として、サリチル酸、及び 2, 5-ビス（トリフルオロメチル）アニリンを用いて例 3 と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：47.8%

¹H-NMR (CD₃OD) : δ 7.00-7.06 (2H, m), 7.48 (1H, d t, J = 1.5, 7.5 Hz), 7.74 (1H, d, J = 8.4 Hz), 8.01-8.08 (2H, m), 8.79 (1H, s), 11.09 (1H, s), 12.03 (1H, s).

例 255：化合物番号 255 の化合物の製造

(1) 2-アミノ-4-(2, 4-ジクロロフェニル) チアゾール

原料として、2', 4'-ジクロロアセトフェノン、及びチオウレアを用いて例 231 (1) と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：97.1%

¹H-NMR (CDCl₃) : δ 5.01 (2H, s), 7.09 (1H, s), 7.28 (1H, d d, J = 8.4, 2.1 Hz), 7.45 (1H, d, J = 2.1 Hz), 7.82 (1H, d, J = 8.4 Hz).

(2) 5-クロロ-2-ヒドロキシ-N-[4-(2, 4-ジクロロフェニル) チアゾール-2-イル] ベンズアミド (化合物番号 255)

原料として、5-クロロサリチル酸、及び 2-アミノ-4-(2, 4-ジクロロフェニル) チアゾールを用いて例 3 と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：8.0%

¹H-NMR (DMSO-d₆) : δ 7.08 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.50-7.55 (2H, m), 7.72-7.76 (2H, m), 7.91 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.95 (1H, d, J = 2.4 Hz), 11.87 (1H, b r s), 12.09 (1H, b r s).

例 256：化合物番号 256 の化合物の製造

原料として、3-イソプロピルサリチル酸、及び 3, 5-ビス（トリフルオロメ

チル) アニリンを用いて例 3 と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

收率：99.2%

¹H-NMR (CDCl₃) : δ 1.26 (6H, d, J = 6.9 Hz), 3.44 (1H, Hept, J = 6.9 Hz), 6.92 (1H, t, J = 7.8 Hz), 7.38 (1H, dd, J = 8.1, 1.2 Hz), 7.44 (1H, d, J = 7.5 Hz), 7.69 (1H, s), 8.13 (3H, s), 11.88 (1H, s).

例 257：化合物番号 257 の化合物の製造

N-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-2-ヒドロキシ-3-イソプロピルベンズアミド(化合物番号 256; 100 mg, 0.26 mmol)の四塩化炭素(5 mL)溶液に、アルゴン雰囲気下、臭素(14.4 μL, 0.28 mmol)及び鉄粉(1.7 mg, 0.03 mmol)を加え、室温で2時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチルで希釈した。酢酸エチル層を水、飽和食塩水で順次洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して得られた残渣を n-ヘキサン/酢酸エチルで晶析して、標題化合物の白色固体(110 mg, 91.5%)を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) : δ 1.25 (6H, d, J = 6.9 Hz), 3.39 (1H, Hept, J = 6.9 Hz), 7.49-7.51 (2H, m), 7.71 (1H, br s), 8.11-8.14 (3H, m), 11.81 (1H, br s).

例 258：化合物番号 258 の化合物の製造

N-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-2-ヒドロキシ-3-メチルベンズアミド(化合物番号 58; 150 mg, 0.41 mmol)のメタノール/水(3:1)混合溶液(5 mL)に、N-ブロモコハク酸イミド(88.2 mg, 0.50 mmol)を加え、室温で10分間攪拌した。反応混合物を酢酸エチルで希釈した。酢酸エチル層を 10% チオ硫酸ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で順次洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(n-ヘキサン:酢酸エチル

= 5 : 1) で精製して、標題化合物の白色粉末 (167 mg, 91.5%)を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) : δ 2.28 (3H, s), 7.47 (1H, s), 7.50 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.71 (1H, s), 8.08 (1H, br s), 8.13 (2H, s), 11.71 (1H, s).

例259：化合物番号259の化合物の製造

N-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-2-ヒドロキシ-3-フェニルベンズアミド(化合物番号249)を用いて例258と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 67.5%

¹H-NMR (DMSO-d₆) : δ 7.36-7.50 (3H, m), 7.55-7.59 (2H, m), 7.71 (1H, d, J = 2.1 Hz), 7.93 (1H, br s), 8.28 (1H, d, J = 2.1 Hz), 8.45 (2H, s), 11.06 (1H, br s), 12.16 (1H, br s).

例260：化合物番号260の化合物の製造

(1) 2-アミノ-4-(3,4-ジクロロフェニル)チアゾール
原料として、3',4'-ジクロロアセトフェノン、及びチオウレアを用いて例231(1)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 77.8%

¹H-NMR (DMSO-d₆) : δ 7.17 (2H, s), 7.24 (1H, s), 7.62 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.78 (1H, dd, J = 8.7, 2.7 Hz), 8.22 (1H, d, J = 2.4 Hz).

(2) 5-クロロ-2-ヒドロキシ-N-[4-(3,4-ジクロロフェニル)チアゾール-2-イル]ベンズアミド(化合物番号260)
原料として、5-クロロサリチル酸、及び2-アミノ-4-(3,4-ジクロロフェニル)チアゾールを用いて例3と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 15.1%

¹H-NMR (DMSO-d₆) : δ 7.08 (1H, d, J=8.7Hz), 7.52 (1H, dd, J=8.7, 2.7Hz), 7.71 (1H, d, J=8.4Hz), 7.91 (1H, d, J=1.8Hz), 7.94 (1H, s), 8.18 (1H, d, J=1.5Hz), 12.09 (2H, bs).

例261：化合物番号261の化合物の製造

(1) 2-アミノ-4-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]チアゾール原料として、4'-(トリフルオロメチル)アセトフェノン、及びチオウレアを用いて例231(1)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：77.5%

¹H-NMR (DMSO-d₆) : δ 7.18 (2H, s), 7.26 (1H, s), 7.72 (2H, d, J=8.4Hz), 8.00 (2H, d, J=8.1Hz).

(2) 5-クロロ-2-ヒドロキシ-N-[4-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]チアゾール-2-イル]ベンズアミド(化合物番号261)
原料として、5-クロロサリチル酸、及び2-アミノ-4-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]チアゾールを用いて例3と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：16.0%

¹H-NMR (DMSO-d₆) : δ 7.09 (1H, d, J=9.0Hz), 7.53 (1H, dd, J=8.7, 2.7Hz), 7.81 (2H, d, J=8.4Hz), 7.96 (1H, d, J=2.4Hz), 7.98 (1H, s), 8.16 (2H, d, J=8.1Hz), 11.91 (1H, bs), 12.13 (1H, bs).

例262：化合物番号262の化合物の製造

(1) 2-メトキシ-4-フェニル安息香酸メチル
4-クロロ-2-メトキシ安息香酸メチル(904mg, 4.5mmol)、フェニルボロン酸(500mg, 4.1mmol)、炭酸セシウム(2.7g, 8.2mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド(15mL)溶液に、アルゴン雰囲

気下、ジクロロビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(29 mg, 0.04 mmol)を加え、120°Cで8時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却後、酢酸エチルで希釈した。酢酸エチル層を水、飽和食塩水で順次洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(n-ヘキサン:酢酸エチル=10:1)で精製して、標題化合物の無色油状物(410 mg, 41.2%)を得た。

¹H-NMR (CDCl₃): δ 3.91 (3H, s), 3.98 (3H, s), 7.17 (1H, d, J=1.5 Hz), 7.20 (1H, dd, J=8.1, 1.5 Hz), 7.31-7.50 (3H, m), 7.59-7.63 (2H, m), 7.89 (1H, d, J=8.1 Hz).

(2) 2-メトキシ-4-フェニル安息香酸

2-メトキシ-4-フェニル安息香酸メチル(410 mg, 1.69 mmol)のメタノール(5 mL)溶液に2規定水酸化ナトリウム水溶液(5 mL)を加え、1時間加熱還流した。反応混合物を室温まで冷却後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣に2規定塩酸を加え、析出した結晶を濾取して、標題化合物の粗生成物(371 mg, 96.0%)を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 3.93 (3H, s), 7.29 (1H, dd, J=8.1, 1.5 Hz), 7.34 (1H, d, J=1.5 Hz), 7.40-7.53 (3H, m), 7.73-7.77 (3H, m), 12.60 (1H, s).

(3) N-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-2-メトキシ-4-フェニルベンズアミド

原料として、2-メトキシ-4-フェニル安息香酸、及び3,5-ビス(トリフルオロメチル)アニリンを用いて例3と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 97.5%

¹H-NMR (CDCl₃): δ 4.19 (3H, s), 7.25 (1H, m), 7.38-7.53 (4H, m), 7.62-7.65 (3H, m), 8.12 (2

H, s), 8.35 (1H, d, J=8.1 Hz), 10.15 (1H, br s).

(4) N-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-2-ヒドロキシ-4-フェニルベンズアミド(化合物番号262)

N-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-2-メトキシ-4-フェニルベンズアミド(100mg, 0.24mmol)のジクロロメタン(5mL)溶液に1M三臭化ホウ素-ジクロロメタン溶液(0.71mL, 0.71mmol)を加え、室温で1時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、水、飽和食塩水で順次洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(n-ヘキサン:酢酸エチル=5:1)で精製して、標題化合物の白色粉末(69.3mg, 71.6%)を得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆): δ 7.20 (1H, dd, J=8.4.1.8Hz), 7.30 (1H, d, J=1.8Hz), 7.39-7.51 (3H, m), 7.60-7.64 (3H, m), 7.70 (1H, br s), 8.15 (2H, s), 8.19 (1H, br s), 11.59 (1H, s).

例263: 化合物番号263の化合物の製造

(1) 2-アミノ-4-(2, 5-ジフルオロフェニル)チアゾール

原料として、2', 5'-ジフルオロアセトフェノン、及びチオウレアを用いて例231(1)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 77.8%

¹H-NMR(DMSO-d₆): δ 7.45 (1H, d, J=2.7Hz), 7.11-7.17 (1H, m), 7.19 (2H, s), 7.28-7.36 (1H, m), 7.65-7.71 (1H, m).

(2) 5-クロロ-2-ヒドロキシ-N-[4-(2, 5-ジフルオロフェニル)チアゾール-2-イル]ベンズアミド(化合物番号263)

原料として、5-クロロサリチル酸、及び2-アミノ-4-(2, 5-ジフルオロフェニル)チアゾールを用いて例3と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：36.5%

¹H-NMR (DMSO-d₆) : δ 7.09 (1H, d, J=8.7Hz), 7.22-7.30 (1H, m), 7.37 (1H, m), 7.53 (1H, dd, J=8.7, 3.0Hz), 7.72 (1H, d, J=2.4Hz), 7.77-7.84 (1H, m), 7.94 (1H, d, J=3.0Hz), 11.89 (1H, bs), 12.12 (1H, bs).

例264：化合物番号264の化合物の製造

(1) 2-アミノ-4-(4-メトキシフェニル)チアゾール

原料として、4' -メトキシアセトフェノン、及びチオウレアを用いて例231

(1)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：85.2%

¹H-NMR (DMSO-d₆) : δ 3.76 (3H, s), 6.82 (1H, s), 6.92 (2H, d, J=9.0Hz), 7.01 (2H, s), 7.72 (2H, d, J=8.7Hz).

(2) 5-クロロ-2-ヒドロキシ-N-[4-(4-メトキシフェニル)チアゾール-2-イル]ベンズアミド(化合物番号264)

原料として、5-クロロサリチル酸、及び2-アミノ-4-(4-メトキシフェニル)チアゾールを用いて例3と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：16.4%

¹H-NMR (DMSO-d₆) : δ 3.80 (3H, s), 7.01 (2H, d, J=9.0Hz), 7.07 (1H, d, J=8.7Hz), 7.50-7.55 (2H, m), 7.86 (2H, d, J=9.0Hz), 7.96 (1H, d, J=2.7Hz), 11.90 (1H, bs), 12.04 (1H, bs).

例265：化合物番号265の化合物の製造

(1) 2-アミノ-4-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]チアゾール

原料として、3'-(トリフルオロメチル)アセトフェノン、及びチオウレアを用いて例231(1)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：94.1%

¹H-NMR (DMSO-d₆) : δ 7.19 (2H, s), 7.27 (1H, s), 7.61 (2H, dd, J = 3.9, 1.5 Hz), 8.07-8.13 (2H, m).

(2) 5-クロロ-2-ヒドロキシ-N-[4-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]チアゾール-2-イル]ベンズアミド (化合物番号 265)
原料として、5-クロロサリチル酸、及び2-アミノ-4-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]チアゾールを用いて例3と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：31.0%

¹H-NMR (DMSO-d₆) : δ 7.13 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.53 (1H, dd, J = 9.0, 2.7 Hz), 7.70 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.71 (1H, d, J = 1.2 Hz), 7.95 (1H, d, J = 2.7 Hz), 8.00 (1H, s), 8.24-8.27 (2H, m), 12.16 (2H, bs).

例266：化合物番号266の化合物の製造

(1) 2-アミノ-4-(2,3,4,5,6-ペンタフルオロフェニル)チアゾール

原料として、2', 3', 4', 5', 6'-ペンタフルオロアセトフェノン、及びチオウレアを用いて例231(1)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：86.7%

¹H-NMR (CDCl₃) : δ 5.19 (2H, s), 6.83 (1H, s).

(2) 5-クロロ-2-ヒドロキシ-N-[4-(2,3,4,5,6-ペンタフルオロフェニル)チアゾール-2-イル]ベンズアミド (化合物番号 266)

原料として、5-クロロサリチル酸、及び2-アミノ-4-(2,3,4,5,6-ペンタフルオロフェニル)チアゾールを用いて例3と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：23.8%

¹H-NMR (DMSO-d₆) : δ 7.08 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.53 (1H, dd, J = 8.7, 2.7 Hz), 7.73 (1H, s), 7.93 (1H, d, J = 2.7 Hz), 11.85 (1H, bs), 12.15 (1H, bs).

例267：化合物番号267の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び2-アミノ-4-メチルベンゾフェノンを用いて例3と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：8.7%

¹H-NMR (CDCl₃) : δ 2.50 (3H, s), 6.98 (1H, d, J = 8.3 Hz), 6.99 (1H, d, J = 7.3 Hz), 7.39 (1H, dd, J = 2.0, 8.6 Hz), 7.48-7.64 (4H, m), 7.72 (2H, d, J = 7.6 Hz), 7.83 (1H, d, J = 2.3 Hz), 8.57 (1H, s), 12.18 (1H, s), 12.34 (1H, br. s).

例268：化合物番号268の化合物の製造

2-ヒドロキシ-N-[2,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]ベンズアミド(化合物番号254; 175mg, 0.5mmol)の四塩化炭素(5mL)溶液に、鉄(3mg, 0.05mmol)、臭素(129μl, 2.5mmol)を加え、50°Cで12時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却後、飽和重曹水、水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(n-ヘキサン:酢酸エチル=2:1)で精製して、標題化合物の白色結晶(184.2mg, 72.7%)を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) : δ 7.92-7.98 (1H, m), 8.06 (1H, d, J = 2.1 Hz), 8.09 (1H, d, J = 8.4 Hz), 8.22 (1H, d, J = 2.1 Hz), 8.27-8.32 (1H, m), 11.31 (1H, s).

試験例 1 : NF- κ B 活性化阻害測定

NF- κ B 活性化阻害作用を Hill らの方法（「セル（Cell）」、（米国）、1993 年、第 73 卷、第 2 号、p. 395-406 参照。）を参考にして実施した。NF- κ B 結合配列 (TGGGGACTTCCGC) を 5 個連結(タンデムに)したオリゴヌクレオチドをホタルルシフェラーゼ遺伝子 (Luc) の上流に組み込んだプラスミド (pNF κ B-Luc Reporter Plasmid: STRATAGENE 社製) をトランスフェクション試薬 (Effectene、QIAGEN 社製) を用いてヒト肝癌由来細胞株 HepG2 に QIAGEN 社のプロトコールに従いトランスフェクトして、6~24 時間培養した。その後、被検化合物の存在下又は非存在下で、TNF- α (40 ng/ml) を加えて 4 時間培養した後、細胞内のルシフェラーゼ活性をピッカジーン LT (東洋インキ社製) 及び化学発光測定装置、(SPECTRAFLUORPLUS、TECAN 社製) を用いて測定した。被検化合物非存在下におけるルシフェラーゼ活性値に対しての比率で阻害率を求めた。被検化合物 10 μ g/ml 及び 1 μ g/ml 存在下における NF- κ B 活性阻害率を下記の表に示す。

| 化合物番号 | NF- κ B 活性化阻害率 (%) | |
|-------|---------------------------|---------------------|
| | 薬物濃度 10 μ g / mL | 薬物濃度 1 μ g / mL |
| 1 | 97.1 | 90.9 |
| 2 | 95.6 | 93.3 |
| 3 | 94.3 | 81.5 |
| 4 | 97.5 | 95.7 |
| 5 | 99.2 | 96.5 |
| 6 | 98.6 | 94.9 |
| 7 | 85.4 | 86.6 |
| 8 | 99.2 | 92.0 |
| 9 | 99.6 | 92.2 |
| 10 | 99.4 | 95.8 |

| | | |
|----|-------|-------|
| 11 | 98. 3 | 92. 9 |
| 12 | 99. 2 | 86. 3 |
| 13 | 96. 0 | 76. 8 |
| 14 | 98. 3 | 94. 7 |
| 15 | 99. 2 | 94. 5 |
| 16 | 99. 4 | 42. 7 |
| 17 | 99. 1 | 74. 9 |
| 18 | 98. 5 | 59. 7 |
| 19 | 96. 9 | 95. 5 |
| 20 | 94. 9 | 91. 1 |
| 21 | 90. 1 | 53. 3 |
| 22 | 97. 1 | 83. 9 |
| 23 | 96. 8 | 91. 8 |
| 24 | 98. 3 | 92. 3 |
| 25 | 99. 6 | 96. 4 |
| 26 | 95. 4 | 93. 3 |
| 27 | 97. 9 | 93. 8 |
| 28 | 97. 8 | 79. 5 |
| 29 | 92. 9 | 81. 7 |
| 30 | 95. 3 | 82. 1 |
| 32 | 99. 0 | 90. 4 |
| 33 | 97. 0 | 30. 7 |
| 34 | 98. 7 | 90. 7 |
| 35 | 96. 4 | 88. 2 |
| 37 | 94. 5 | N.T. |
| 38 | 87. 1 | 16. 0 |

| | | |
|-----|--------|--------|
| 3 9 | 8 2. 2 | 2 3. 7 |
| 4 0 | 9 6. 0 | 4 4. 9 |
| 4 1 | 9 5. 9 | 4 2. 2 |
| 4 2 | 9 8. 1 | 8 4. 4 |
| 4 4 | 6 7. 5 | N.T. |
| 4 5 | 6 3. 4 | N.T. |
| 4 6 | 8 8. 4 | 2 0. 5 |
| 4 7 | 9 7. 2 | 5 1. 8 |
| 4 8 | 9 8. 7 | 9 6. 2 |
| 4 9 | 8 9. 1 | 1 9. 4 |
| 5 0 | 9 6. 0 | 6 9. 9 |
| 5 1 | 9 8. 2 | 9 0. 5 |
| 5 2 | 9 7. 3 | 9 6. 4 |
| 5 3 | 9 4. 5 | 9 3. 3 |
| 5 4 | 8 6. 5 | N.T. |
| 5 5 | 8 8. 6 | 1 0. 8 |
| 5 6 | 9 5. 1 | 8 9. 4 |
| 5 7 | 9 1. 9 | N.T. |
| 5 8 | 9 5. 0 | 8 8. 2 |
| 5 9 | 9 4. 7 | 4 1. 9 |
| 6 0 | 9 9. 1 | 9 4. 0 |
| 6 1 | 9 7. 2 | 9 5. 1 |
| 6 2 | 8 6. 9 | 3 7. 0 |
| 6 3 | 8 5. 0 | 8 5. 4 |
| 6 4 | 9 4. 1 | 8 4. 9 |
| 6 5 | 8 9. 8 | 8 3. 3 |

| | | |
|-------|--------|--------|
| 7 1 | 9 5. 0 | 8 9. 6 |
| 7 2 | 9 5. 0 | 9 4. 6 |
| 7 3 | 9 7. 9 | 9 3. 1 |
| 7 4 | 9 7. 5 | 6 4. 0 |
| 7 5 | 8 2. 2 | 5 8. 1 |
| 8 0 | 7 3. 0 | 4 6. 3 |
| 8 1 | 9 6. 3 | 9 5. 0 |
| 8 2 | 9 6. 8 | 9 4. 0 |
| 8 3 | 9 8. 3 | 9 5. 7 |
| 8 4 | 9 6. 6 | 9 2. 6 |
| 8 5 | 9 8. 9 | 9 4. 7 |
| 8 6 | 9 8. 7 | 9 6. 7 |
| 8 7 | 9 5. 9 | 9 3. 1 |
| 8 8 | 9 7. 1 | 9 4. 8 |
| 8 9 | 9 7. 4 | 9 6. 7 |
| 9 0 | 9 4. 1 | 8 8. 9 |
| 9 1 | 9 6. 7 | 8 6. 3 |
| 9 2 | 9 7. 9 | 9 3. 8 |
| 9 3 | 9 7. 2 | 8 4. 5 |
| 9 4 | 9 3. 4 | 7 6. 6 |
| 9 5 | 9 8. 5 | 9 1. 8 |
| 9 6 | 9 9. 1 | 9 4. 6 |
| 9 7 | 9 7. 8 | 9 5. 8 |
| 9 8 | 8 6. 4 | 8 1. 8 |
| 9 9 | 9 8. 0 | 5 4. 3 |
| 1 0 0 | 9 5. 1 | 8 5. 6 |

| | | |
|-----|------|------|
| 101 | 82.0 | 17.7 |
| 102 | 98.3 | 89.3 |
| 104 | 99.2 | 97.2 |
| 105 | 97.5 | 94.6 |
| 106 | 92.1 | 92.3 |
| 107 | 96.2 | 94.9 |
| 108 | 88.4 | 41.5 |
| 110 | 98.7 | 96.5 |
| 111 | 99.7 | 96.5 |
| 112 | 95.7 | 96.5 |
| 113 | 96.2 | 90.5 |
| 114 | 98.2 | 91.8 |
| 115 | 98.4 | 90.7 |
| 116 | 97.3 | 90.0 |
| 117 | 92.6 | 92.8 |
| 118 | 99.5 | 95.0 |
| 119 | 86.9 | 85.4 |
| 120 | 97.5 | 88.6 |
| 121 | 95.5 | 92.9 |
| 122 | 96.9 | 95.1 |
| 123 | 96.8 | 91.8 |
| 124 | 97.0 | 94.2 |
| 125 | 96.8 | 84.5 |
| 126 | 92.8 | 77.1 |
| 127 | 97.1 | 85.4 |
| 128 | 95.1 | 91.4 |

| | | |
|-----|-------|-------|
| 129 | 71. 8 | N.T. |
| 130 | 70. 6 | N.T. |
| 131 | 88. 7 | 49. 1 |
| 133 | 95. 6 | 91. 0 |
| 134 | 96. 3 | 89. 1 |
| 135 | 99. 2 | 86. 2 |
| 136 | 99. 4 | 91. 0 |
| 137 | 92. 6 | 86. 3 |
| 138 | 98. 1 | 89. 6 |
| 139 | 94. 7 | 90. 8 |
| 140 | 82. 0 | 70. 9 |
| 141 | 97. 9 | 82. 4 |
| 142 | 95. 7 | 32. 4 |
| 143 | 96. 8 | 38. 3 |
| 144 | 56. 4 | N.T. |
| 146 | 98. 5 | 91. 2 |
| 147 | 91. 0 | 38. 9 |
| 149 | 87. 1 | 37. 4 |
| 151 | 98. 2 | 85. 8 |
| 152 | 95. 3 | 35. 1 |
| 153 | 97. 1 | 88. 3 |
| 154 | 93. 3 | 83. 0 |
| 155 | 90. 2 | 11. 2 |
| 156 | 95. 7 | 93. 8 |
| 157 | 98. 8 | 52. 6 |
| 158 | 96. 8 | 52. 4 |

| | | |
|-----|-------|-------|
| 160 | 96. 5 | 69. 6 |
| 161 | 97. 6 | 94. 2 |
| 162 | 97. 9 | 93. 8 |
| 163 | 97. 4 | 92. 1 |
| 164 | 98. 3 | 97. 6 |
| 165 | 99. 4 | 95. 9 |
| 166 | 96. 4 | 94. 1 |
| 167 | 98. 7 | 76. 4 |
| 168 | 97. 8 | 46. 7 |
| 169 | 95. 9 | 31. 6 |
| 171 | 98. 1 | 90. 6 |
| 172 | 96. 4 | 93. 7 |
| 173 | 98. 3 | 86. 4 |
| 174 | 89. 6 | N.T. |
| 176 | 99. 5 | 96. 0 |
| 177 | 99. 4 | 87. 8 |
| 178 | 89. 7 | N.T. |
| 179 | 93. 4 | 92. 5 |
| 180 | 93. 7 | 90. 7 |
| 181 | 95. 1 | N.T. |
| 182 | 90. 2 | 85. 3 |
| 183 | 86. 8 | N.T. |
| 184 | 63. 8 | 53. 6 |
| 185 | 95. 2 | 88. 4 |
| 186 | 98. 7 | 96. 5 |
| 187 | 94. 4 | 85. 3 |

| | | |
|-----|------|------|
| 188 | 92.4 | 92.6 |
| 189 | 93.8 | 20.0 |
| 190 | 69.7 | N.T. |
| 191 | 67.2 | N.T. |
| 192 | 94.4 | 83.6 |
| 193 | 82.0 | N.T. |
| 194 | 71.7 | N.T. |
| 195 | 98.1 | 90.5 |
| 196 | 87.6 | 28.8 |
| 197 | 96.1 | 70.1 |
| 198 | 88.7 | 46.1 |
| 199 | 98.4 | 96.4 |
| 200 | 97.7 | 95.0 |
| 201 | 97.5 | 86.8 |
| 202 | 92.4 | 84.5 |
| 204 | 97.8 | 93.6 |
| 205 | 96.8 | 87.8 |
| 206 | 89.6 | 36.3 |
| 207 | 95.9 | 92.5 |
| 208 | 78.8 | N.T. |
| 210 | 72.1 | N.T. |
| 211 | 67.0 | N.T. |
| 212 | 95.0 | 79.7 |
| 213 | 89.4 | 85.1 |
| 214 | 95.9 | 70.2 |
| 215 | 97.3 | 90.7 |

| | | |
|-----|------|------|
| 216 | 82.8 | 55.8 |
| 218 | 94.2 | 80.7 |
| 219 | 96.0 | 82.2 |
| 220 | 58.6 | 50.8 |
| 221 | 84.0 | 51.9 |
| 222 | 91.3 | 49.6 |
| 223 | 60.4 | 33.3 |
| 224 | 96.5 | 87.6 |
| 225 | 78.6 | 34.6 |
| 226 | 85.8 | 45.0 |
| 227 | 90.3 | 31.8 |
| 228 | 90.0 | 66.9 |
| 229 | 90.1 | 74.0 |
| 230 | 84.8 | 40.8 |
| 231 | 94.5 | 95.9 |
| 232 | 85.4 | 88.2 |
| 233 | 84.7 | 26.6 |
| 234 | 63.1 | 29.1 |
| 235 | 81.8 | N.T. |
| 236 | 56.0 | 21.4 |
| 237 | 81.9 | N.T. |
| 238 | 90.3 | 26.1 |
| 240 | 92.3 | 14.3 |
| 241 | 78.9 | 25.5 |
| 242 | 85.7 | N.T. |
| 243 | 95.1 | 84.2 |

| | | |
|-----|-------|-------|
| 247 | >99.9 | N.T. |
| 248 | >99.9 | >99.9 |
| 249 | 90.7 | 86.6 |
| 250 | 95.4 | 94.2 |
| 251 | 96.8 | 93.6 |
| 252 | 96.3 | 93.9 |
| 253 | 99.5 | 96.3 |
| 255 | N.T. | >99.9 |
| 256 | N.T. | 92.1 |
| 257 | N.T. | >99.9 |
| 258 | N.T. | >99.9 |
| 259 | N.T. | >99.9 |
| 260 | N.T. | >99.9 |
| 261 | N.T. | >99.9 |
| 262 | N.T. | >99.9 |
| 263 | N.T. | >99.9 |
| 264 | N.T. | >99.9 |
| 265 | N.T. | >99.9 |
| 266 | N.T. | >99.9 |
| 267 | N.T. | 28.6 |
| 268 | 98.4 | 87.1 |

N.T. 試験せず

試験例2：TNF α 刺激によるAP-1活性化阻害測定

AP-1 結合配列 (TGACTAA) を7個連結(タンデムに)したオリゴヌクレオチドをホタルルシフェラーゼ遺伝子 (Luc) の上流に組み込んだプラスミド(pAP-1-Luc Reporter Plasmid: STRATAGENE 社製)をトランスフェクション試薬

(Effectene、QIAGEN 社製)を用いてヒト子宮ガン由来細胞株 HeLaに QIAGEN 社のプロトコールに従いトランスフェクトして、6～24時間培養した。その後、被験化合物の存在下又は非存在下で、TNF- α (40 ng/ml)を加えて4時間培養した後、細胞内のルシフェラーゼ活性をピッカジーンLT (東洋インキ社製)及び化学発光測定装置、(SPECTRAFLUORPLUS、TECAN 社製)を用いて測定した。被験化合物非存在下におけるルシフェラーゼ活性値に対しての比率で阻害率を求めた。被験化合物10 μ g/ml及び1 μ g/ml存在下におけるNF- κ B活性阻害率を下記の表に示す。

| 化合物番号 | AP-1活性化阻害率 (%) | |
|-------|--------------------|-------------------|
| | 薬物濃度 10 μ g/mL | 薬物濃度 1 μ g/mL |
| 4 | 89.1 | 42.4 |
| 6 | 91.2 | 48.4 |
| 7 | 82.4 | 25.4 |
| 19 | 33.9 | NT |
| 22 | 44.1 | NT |
| 23 | 60.9 | 18.1 |
| 29 | 51.5 | NT |
| 75 | 56.7 | 33.3 |
| 124 | 67.7 | NT |
| 125 | 74.8 | 22.7 |
| 126 | 83.8 | 39.3 |
| 127 | 75.4 | NT |
| 187 | 49.9 | NT |
| 211 | 29.7 | NT |
| 217 | 55.3 | 21.7 |
| 225 | 33.5 | NT |

NT : 試験せず

試験例 3 : ラット海馬へのヒト β アミロイド注入によるアルツハイマーモデル動物を使った記憶形成不全抑制効果の測定

マイクロインジェクション法により、ラット海馬の数箇所にヒト β アミロイド ($A\beta$) の $A\beta 1-40$ と $A\beta 1-43$ の 1:1 混合物の注入を 7 日間連続で行い、8 日目にウレタン麻酔下で、双極刺激電極を貫通路 (Perforant Path way) に、記録用電極を海馬歯状回分子層に固定した。刺激電極からは約 14-20 mV のテストパルスにより、モノシナプティックな反応を探し、テスト刺激及びテタヌス刺激により長期増強反応 (Long-term Potentiation, LTP: 神経生理学的記憶モデル現象) を比較し、アルツハイマー病で問題となる記憶形成不全の有無を検証した。コントロール群は生理的食塩水、投与群は被験化合物投与群 (30 mg/kg) を、 β アミロイド注入開始 3 日前より 1 日一回腹腔内投与し、LTP の比較を行った。結果を第 1 図に示す。

試験例 4 : てんかんモデルラットを用いたてんかん発作誘発抑制試験

自発性大発作てんかんラットである野田てんかんラット (NER) に、生理食塩水を 0.5 ml (コントロール群) 又は被験化合物 30mg/kg (投与群) を 1 日 1 回 2 週間腹腔内投与した。その後、ウレタン麻酔下刺激電極を貫通路に固定、記録電極海馬歯状回分子層に固定し、2 つの連続した刺激電位 (ペアードパルス) による誘発反応を比較した。この結果、コントロール群では刺激後にてんかんに見られるような継続的な棘波を記録したが、投与群では棘波は見られるものの、コントロール群のような継続した波形は観察されなかった。この結果は、本発明の医薬がてんかんの予防及び／又は治療に有用であることを示している。

試験例 5 : MEKK-1 強制発現による AP-1 活性化阻害測定

AP-1 結合配列 (TGACTAA) を 7 個連結 (タンデムに) したオリゴヌクレオチドをホタルルシフェラーゼ遺伝子 (Luc) の上流に組み込んだプラスミド (pAP-1-Luc Reporter Plasmid: STRATAGENE 社製) と MEKK-1 発現プラスミド (pFCMEKK: STRATAGENE 社製) をトランスフェクション試薬 (Effectene, QIAGEN)

社製)を用いてヒト肝臓ガン由来細胞株HepG2にQIAGEN社のプロトコールに従いコトランスフェクトして、20~24時間培養した。その後、被験化合物の存在下又は非存在下で、24時間培養した後、細胞内のルシフェラーゼ活性をピッカジーンLT(東洋インキ社製)及び化学発光測定装置、(Genios、TECAN社製)を用いて測定した。被験化合物非存在下におけるルシフェラーゼ活性値に対しての比率で阻害率を求めた。被験化合物 $1\mu\text{g}/\text{mL}$ 及び/または $1\mu\text{M}$ 存在下におけるAP-1活性化阻害率を下記の表に示す。

| 化合物番号 | AP-1活性化阻害率 (%) | |
|-------|-------------------------------|---------------------|
| | 薬物濃度 $1\mu\text{g}/\text{mL}$ | 薬物濃度 $1\mu\text{M}$ |
| 51 | >99.9 | N.T. |
| 50 | 99.4 | 90.7 |
| 67 | 94.8 | N.T. |
| 73 | 98.7 | N.T. |
| 63 | 94.9 | N.T. |
| 114 | 97.1 | N.T. |
| 163 | 90.4 | N.T. |
| 71 | 98.0 | N.T. |
| 56 | 96.3 | 82.6 |
| 98 | >99.9 | N.T. |
| 196 | 99.8 | N.T. |
| 122 | 92.8 | N.T. |
| 195 | 95.5 | 91.2 |
| 199 | 70.6 | N.T. |
| 201 | 79.1 | N.T. |

| | | |
|-----|-------|-------|
| 532 | 83.8 | N. T. |
| 552 | 76.3 | N. T. |
| 101 | N. T. | 85.3 |

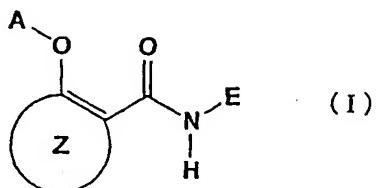
N. T. : 試験せず

産業上の利用可能性

本発明の医薬は A P - 1 及び N F - κ B の活性化を同時に抑制する作用を有して
おり、該作用に基づいてアルツハイマー症及びてんかんの予防及び／又は治療に
高い有効性を発揮できる。

請求の範囲

1. 下記一般式 (I) :



(式中、

Aは、水素原子又はアセチル基を表し、

Eは、2, 5-ジ置換若しくは3, 5-ジ置換基フェニル基、又は置換基を有していてもよい単環式若しくは縮合多環式ヘテロアリール基（ただし、該ヘテロアリール基が、①式 (I) 中の-CO-NH-基に直結する環がベンゼン環である縮合多環式ヘテロアリール基、②無置換のチアゾール-2-イル基、及び③無置換のベンゾチアゾール-2-イル基である場合を除く）を表し、

環Zは、式-O-A（式中、Aは上記定義と同義である）及び式-CO-NH-E（式中、Eは上記定義と同義である）で表される基の他にさらに置換基を有していてもよいアレン、又は式-O-A（式中、Aは上記定義と同義である）及び式-CO-NH-E（式中、Eは上記定義と同義である）で表される基の他にさらに置換基を有していてもよいヘテロアレンを表す）で表される化合物及び薬理学的に許容されるその塩、並びにそれらの水和物及びそれらの溶媒和物からなる群から選ばれる物質を有効成分として含む、アルツハイマー症の予防及び／又は治療のための医薬。

2. 請求の範囲第1項に記載の一般式 (I) で表される化合物及び薬理学的に許容されるその塩、並びにそれらの水和物及びそれらの溶媒和物からなる群から選ばれる物質を有効成分として含む、てんかんの予防及び／又は治療のための医薬。

3. Aが水素原子である請求の範囲第1項又は第2項に記載の医薬。

4. 環Zが、C₆～C₁₀のアレーン（該アレーンは、式-O-A（式中、Aは一般式（I）における定義と同義である）及び式-CO NH-E（式中、Eは一般式（I）における定義と同義である）で表される基の他にさらに置換基を有していてもよい）、又は5ないし10員のヘテロアレーン（該ヘテロアレーンは、式-O-A（式中、Aは一般式（I）における定義と同義である）及び式-CO NH-E（式中、Eは一般式（I）における定義と同義である）で表される基の他にさらに置換基を有していてもよい）である請求の範囲第1項ないし第3項のいずれか1項に記載の医薬。

5. 環Zが、式-O-A（式中、Aは一般式（I）における定義と同義である）及び式-CO NH-E（式中、Eは一般式（I）における定義と同義である）で表される基の他にさらに置換基を有していてもよいベンゼン環、又は式-O-A（式中、Aは一般式（I）における定義と同義である）及び式-CO NH-E（式中、Eは一般式（I）における定義と同義である）で表される基の他にさらに置換基を有していてもよいナフタレン環である請求の範囲第4項に記載の医薬。

6. 環Zが、式-O-A（式中、Aは一般式（I）における定義と同義である）及び式-CO NH-E（式中、Eは一般式（I）における定義と同義である）で表される基の他にハロゲン原子をさらに有するベンゼン環である請求の範囲第5項に記載の医薬。

7. 環Zが、式-O-A（式中、Aは一般式（I）における定義と同義である）及び式-CO NH-E（式中、Eは一般式（I）における定義と同義である）で表される基の他にさらに置換基を有していてもよいナフタレン環である請求の範囲第5項に記載の医薬。

8. Eが、2, 5-ジ置換又は3, 5-ジ置換基フェニル基である請求の範囲第1項ないし第7項のいずれか1項に記載の医薬。

9. Eが、2, 5-ジ置換フェニル基（該置換基のうち少なくとも1個はトリフルオロメチル基である）、又は3, 5-ジ置換フェニル基（該置換基のうち少なくとも1個はトリフルオロメチル基である）である請求の範囲第8項に記載の医

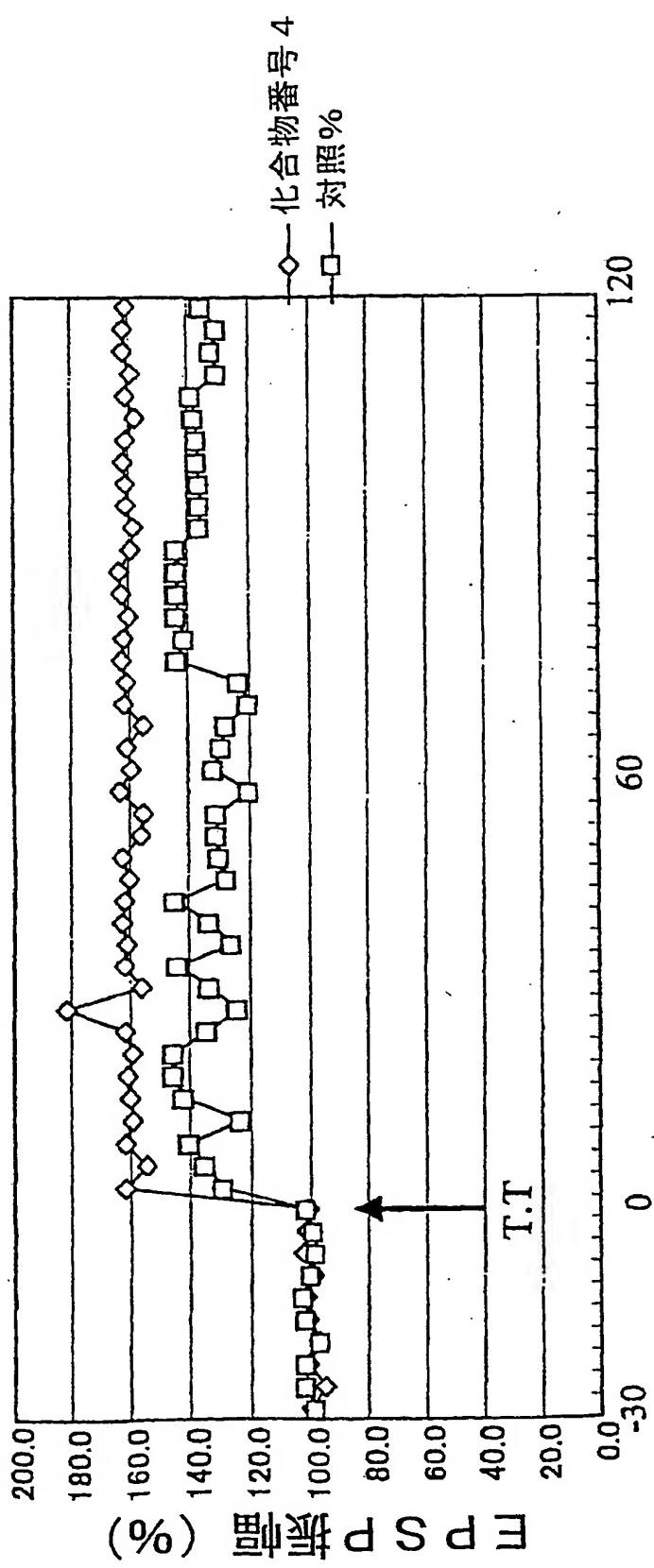
薬。

10. Eが3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル基である請求の範囲第9項に記載の医薬。

11. Eが、置換基を有していてもよい単環式若しくは縮合多環式ヘテロアリール基(ただし、該ヘテロアリール基が、①式(I)中の-CO NH-基に直結する環がベンゼン環である縮合多環式ヘテロアリール基、②無置換のチアゾール-2-イル基、及び③無置換のベンゾチアゾール-2-イル基である場合を除く)である請求の範囲第1項ないし第7項のいずれか1項に記載の医薬。

12. Eが、置換基を有していてもよい5員の単環式ヘテロアリール基(ただし、該ヘテロアリール基が無置換のチアゾール-2-イル基である場合を除く)である請求の範囲第11項に記載の医薬。

第1図



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP03/07128

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl⁷ A61K31/167, 31/17, 31/18, 31/235, 31/277, 31/381, 31/40, 31/402, 31/404, 31/415, 31/4164, 31/421, 331/422, 31/426, 31/427, 31/433, 31/437, 31/44, 31/4406, 31/4418, 31/445, 31/4453, 31/451,
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl⁷ A61K31/167, 31/17, 31/18, 31/235, 31/277, 31/381, 31/40, 31/402, 31/404, 31/415, 31/4164, 31/421, 331/422, 31/426, 31/427, 31/433, 31/437, 31/44, 31/4406, 31/4418, 31/445, 31/4453, 31/451,

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
CAPLUS (STN), CAOLD (STN), REGISTRY (STN), MEDLINE (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
|-----------|---|---|
| X Y | WO 93 09 De Page & US & JP P 26319 |), , EP 642336 A1 |
| X Y | WO 99 20 Ma Pages & US & JP 2001-522834 A & US 6333341 B1 & US 6458813 B2 | EP 1029845 A1 & US 6184237 B1 & US 2002/035094 A1 |
| | | 1, 3, 4, 11, 12 5-10 |
| | | 1, 3, 4, 11, 12 5-10 |

Further documents are listed in the continuation of Box C. See patent family annex.

| | | | |
|-----|---|-----|--|
| "A" | Special categories of cited documents: document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance | "T" | later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention |
| "E" | earlier document but published on or after the international filing date | "X" | document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone |
| "L" | document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) | "Y" | document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art |
| "O" | document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means | "&" | document member of the same patent family |
| "P" | document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed | | |

| | |
|---|--|
| Date of the actual completion of the international search 05 August, 2003 (05.08.03) | Date of mailing of the international search report 19 August, 2003 (19.08.03) |
| Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office | Authorized officer |
| Faxsimile No. | Telephone No. |

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP03/07128

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
|-----------|---|---------------------------|
| X Y | WO 96/17832 A1 (WANER-LAMBERT CO.), 13 June, 1996 (13.06.96), Pages 2, 27 & US 5721234 A & AU 9641522 A | 1-5, 11 6-10, 12 |
| X Y | WO 01/98290 A1 (PHARMACIA & UPJOHN S.P.A.), 27 December, 2001 (27.12.01), Pages 48, 57 & US 64114013 A & EP 1294707 A1 | 1, 3-6, 11, 12 7-10 |
| X Y | DUMAS, J., "Synthesis and structure-activity relationships of novel small molecule cathepsin D inhibitors", Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, (1999), Vol.9, No.17, pages 2531 to 2536 | 1, 3-6, 11 7-10, 12 |
| X Y | EP 1205478 A1 (TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES), 15 May, 2002 (15.05.02), Pages 70, 104 & JP 2001-14690 A & WO 01/10865 A1 | 1, 3-6, 11, 12 7-10 |
| X Y | EP 483881 A1 (MERRELL DOW PHARMACEUTICALS, INC.), 06 May 1992 (06.05.92), Pages 15, 89 & JP 07-033737 A & US 5189054 A & US 5491153 A & US 5675018 A & US 5703107 A | 2-5, 11 6-10, 12 |
| X Y | WO 98/20864 A2 (UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI BRESCIA - DIPARTIMENTO DI SCIENZE BIOMEDICHE), 22 May, 1998 (22.05.98), Page 17 (Family: none) | 2-4, 11, 12 5-10 |
| X Y | UPADHYAY, P., "Synthesis and pharmacological evaluation of some new imidazolinones as anticonvulsants", Indian Journal of Heterocyclic Chemistry, (1991), Vol.1, No.2, pages 71 to 74 | 2-5, 7, 11, 12 6, 8-10 |
| X Y | LADVA, K., "Oxadiazoles. Part XV. Synthesis and biological activities of substituted 1,3,4-oxadiazole derivatives", Indian Journal of Chemistry, Section B: Organic Chemistry Including Medicinal Chemistry, (1996), Vol.35B, No.10, pages 1062 to 1066 | 2-5, 7, 11, 12 6, 8-10 |
| Y | WO 99/65449 A2 (SMITHKLINE BEECHAM CORP.), 23 December, 1999 (23.12.99), Pages 23 to 27 & JP 2002-518307 A & EP 1085848 A1 | 1-10 |

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP03/07128

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
|-----------|--|-----------------------|
| Y | WO 00/03991 A1 (TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES), 27 January, 2000 (27.01.00), Pages 26 to 32 & JP 2002-520395 A & EP 1095021 A1 | 1, 3-10 |
| Y | US 4661630 A (EIZAI CO., Ltd.), 28 April, 1987 (28.04.87), Columns 3 to 4 & JP 59-118750 A & DE 3346814 A1 & FR 2538386 A & GB 2133006 A | 2-10 |
| P,X | WO 02/49632 A1 (Institute of Medicinal Molecular Design Inc.), 27 June, 2002 (27.06.02), Full text & AU 2268302 A | 1-12 |

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP03/07128

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(3) for the following reasons:

1. Claims Nos.:

because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

2. Claims Nos.: 1-12

because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

(See extra sheet)

3. Claims Nos.:

because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

Claim 1 relates to a preventive and/or therapeutic drug for Alzheimer's disease, containing a compound represented by the general formula (I) as the active ingredient, while claim 2 relates to a preventive and/or therapeutic drug for epilepsy, containing a compound represented by the general formula (I) as the active ingredient.

The matter common to claims 1 and 2 is a drug containing a compound represented by the general formula (I) as the active ingredient, but such drugs are disclosed in documents (see WO 01/12588 A1, WO 99/65449 A1, and so on), being not novel. Thus, drugs containing compounds represented by the general formula (I) as (continued to extra sheet)

1. As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.

No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP03/07128

Continuation of A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER (International Patent Classification (IPC))

Int.Cl⁷ 31/454, 31/47, 31/496, 31/4965, 31/498, 31/505, 31/5375,
31/5377, 31/695, A61P25/08, 25/28, 43/00

(According to International Patent Classification (IPC) or to both
national classification and IPC)

Continuation of B. FIELDS SEARCHED

Minimum Documentation Searched(International Patent Classification (IPC))

Int.Cl⁷ 31/454, 31/47, 31/496, 31/4965, 31/498, 31/505, 31/5375,
31/5377, 31/695, A61P25/08, 25/28, 43/00

Minimum documentation searched (classification system followed by
classification symbols)

Continuation of Box No.I-2 of continuation of first sheet(1)

The active ingredients of pharmaceutical compositions of claims 1-12 include an extremely wide range of compounds, and it is difficult to make complete search on all of them. Further, only a few of the active ingredients of pharmaceutical compositions of claims 1-12 are supported by the description within the meaning of PCT Article 6 and disclosed in the description within the meaning of PCT Article 5.

Thus, claims 1-12 and the description do not comply with the prescribed requirements to such an extent that a meaningful search cannot be carried out.

In this international search report, therefore, prior art search on the inventions of claims 1-12 has been made within a reasonable effort on the basis of compounds concretely disclosed in the description.

Continuation of Box No.II of continuation of first sheet(1)

the active ingredient are still a matter of prior art, and the common matter is not a special technical feature.

Further, there is no other matter which is common to all of the claims and is considered as a special technical feature. This international application contains two inventions.

国際調査報告

国際出願番号 PCT/JPO3/07128

A. 発明の属する分野の分類(国際特許分類(IPC))

Int.Cl' A61K31/167, 31/17, 31/18, 31/235, 31/277, 31/381, 31/40, 31/402, 31/404, 31/415, 31/4164, 31/421, 331/422, 31/426, 31/427, 31/433, 31/437, 31/44, 31/4406, 31/4418, 31/445, 31/4453, 31/451, 31/454, 31/47, 31/496, 31/4965, 31/498, 31/505, 31/5375, 31/5377, 31/695

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料(国際特許分類(IPC))

Int.Cl' A61K31/167, 31/17, 31/18, 31/235, 31/277, 31/381, 31/40, 31/402, 31/404, 31/415, 31/4164, 31/421, 331/422, 31/426, 31/427, 31/433, 31/437, 31/44, 31/4406, 31/4418, 31/445, 31/4453, 31/451, 31/454, 31/47, 31/496, 31/4965, 31/498, 31/505, 31/5375, 31/5377, 31/695

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース(データベースの名称、調査に使用した用語)
CAPLUS(STN), CAOLD(STN), REGISTRY(STN), MEDLINE(STN)

C. 関連すると認められる文献

| 引用文献の カテゴリー* | 引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示 | 関連する 請求の範囲の番号 |
|-----------------|--|-------------------------|
| X | WO 93/24115 A1 (MCGEER, P. L.) 1993.12.09 第12頁 & US 5192753 A & EP 642336 A1 & JP 07-506559 A | 1, 3, 4, 11, 12 5-10 |
| X | WO 99/24404 A1 (AMGEN INC.) 1999.05.20 第51頁, 第247頁 & US 6022884 A & EP 1028945 A1 & JP 2001-522834 A & US 6184237 B1 & US 6333341 B1 & US 2002/035094 A1 & US 6458813 B2 | 1, 3, 4, 11, 12 5-10 |
| X | WO 96/17832 A1 (WANER-LAMBERT CO.) 1996.06.13 第2頁, 第27頁 & US 5721234 A & AU 9641522 A | 1-5, 11 6-10, 12 |
| Y | | |

 C欄の続きにも文献が列挙されている。 パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献(理由を付す)

「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&」同一パテントファミリー文献

| | |
|---|--|
| 国際調査を完了した日 05.08.03 | 国際調査報告の発送日 19.08.03 |
| 国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁 (ISA/JP) 郵便番号 100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号 | 特許庁審査官(権限のある職員) 安藤 倫世 電話番号 03-3581-1101 内線 3492 4P 9837 |

国際調査報告

国際出願番号 PCT/JP03/07128

| C(読み) | 関連すると認められる文献 | 関連する 請求の範囲の番号 |
|-----------------|--|------------------|
| 引用文献の カテゴリー* | 引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示 | |
| X | WO 01/98290 A1 (PHARMACIA & UPJOHN S.P.A.) 2001.12.27 第48頁, 第57頁 | 1, 3-6, 11, 12 |
| Y | & US 6414013 A & EP 1294707 A1 | 7-10 |
| X | DUMAS, J., "Synthesis and structure-activity relationships of novel small molecule cathepsin D inhibitors" Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters (1999), Vol. 9, No. 17, pp. 2531-2536 | 1, 3-6, 11 |
| Y | | 7-10, 12 |
| X | EP 1205478 A1 (TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES) 2002.05.15 第70頁, 第104頁 | 1, 3-6, 11, 12 |
| Y | & JP 2001-14690 A & WO 01/10865 A1 | 7-10 |
| X | EP 483881 A1 (MERRELL DOW PHARMACEUTICALS, INC.) 1992.05.06 第15頁, 第89頁 & JP 07-033737 A & US 5189054 A & US 5491153 A & US 5675018 A & US 5703107 A | 2-5, 11 |
| Y | | 6-10, 12 |
| X | WO 98/20864 A2 (UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI BRESCIA - DIPARTIMENTO DI SCienZE BIOMEDICHE) 1998.05.22 第17頁 (ファミーなし) | 2-4, 11, 12 |
| Y | | 5-10 |
| X | UPADHYAY, P., "Synthesis and pharmacological evaluation of some new imidazolinones as anticonvulsants" Indian Journal of Heterocyclic Chemistry (1991), Vol. 1, No. 2, pp. 71-74 | 2-5, 7, 11, 12 |
| Y | | 6, 8-10 |
| X | LADVA, K., "Oxadiazoles. Part XV. Synthesis and biological activities of substituted 1,3,4-oxadiazole derivatives" Indian Journal of Chemistry, Section B: Organic Chemistry Including Medicinal Chemistry (1996), Vol. 35B, No. 10, pp. 1062-1066 | 2-5, 7, 11, 12 |
| Y | | 6, 8-10 |
| Y | WO 99/65449 A2 (SMITHKLINE BEECHAM CORPORATION) 1999.12.23 第23-27頁 & JP 2002-518307 A & EP 1085848 A1 | 1-10 |
| Y | WO 00/03991 A1 (TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES) 2000.01.27 第26-32頁 & JP 2002-520395 A & EP 1095021 A1 | 1, 3-10 |
| Y | US 4661630 A (EIZAI CO., Ltd.) 1987.04.28 第3-4欄 & JP 59-118750 A & DE 3346814 A1 & FR 2538386 A & GB 2133006 A | 2-10 |
| PX | WO 02/49632 A1 (株式会社医薬分子設計研究所) 2002.06.27 全文 & AU 2268302 A | 1-12 |

第I欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見（第1ページの2の続き）

法第8条第3項（PCT第17条(2)(a)）の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. 請求の範囲 _____ は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。つまり、
2. 請求の範囲 1-12 は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
別紙参照。
3. 請求の範囲 _____ は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

第II欄 発明の単一性が欠如しているときの意見（第1ページの3の続き）

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとこの国際調査機関は認めた。

請求の範囲1は、一般式(I)で表される化合物を有効成分として含む、アルツハイマー症の予防及び／又は治療のための医薬に関するものであり、請求の範囲2は、一般式(I)で表される化合物を有効成分として含む、てんかんの予防及び／又は治療のための医薬に関するものである。

請求の範囲1及び2に共通の事項は、一般式(I)で表される化合物を有効成分として含む医薬であるが、これは文献に開示されており(WO 01/12588 A1、WO 99/65449 A1等参照)、新規ではないから、一般式(I)で表される化合物を有効成分として含む医薬は先行技術の域を出ず、この共通事項は特別な技術的特徴であるとは認められない。

また、請求の範囲全てに共通の事項であって、特別な技術的特徴と考えられる他の共通の事項は存在しないので、本出願に含まれる発明の数は2である。

1. 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。
- 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。

A. 発明の属する分野の分類（国際特許分類（IPC））の続き

Int.Cl' A61P25/08, 25/28, 43/00

B. 調査を行った分野 の続き

Int.Cl' A61P25/08, 25/28, 43/00

第I欄の2.について

請求の範囲1-12の発明の医薬組成物の有効成分は、極めて広範囲かつ多彩な化合物を包含し、そのすべてについて、完全な調査を行うことは困難である。一方、特許協力条約第6条の意味において明細書に裏付けられ、また、特許協力条約第5条の意味において明細書に開示されているものは、請求の範囲1-12の発明の医薬組成物の有効成分の中のごく僅かな部分に過ぎない。

したがって、請求の範囲1-12及び明細書は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない。

そこで、この国際調査報告では、請求の範囲1-12の発明については、明細書に具体的に記載された化合物に基づいて、合理的な負担の範囲内で、先行技術文献調査を行った。

特許協力条

PCT

国際調査報告

(法8条、法施行規則第40、41条)
〔PCT18条、PCT規則43、44〕

| | | |
|------------------------------|---|-------------------------|
| 出願人又は代理人 の書類記号 A31363M | 今後の手続きについては、国際調査報告の送付通知様式(PCT/ISA/220)及び下記5を参照すること。 | |
| 国際出願番号 PCT/JP03/07128 | 国際出願日 (日、月、年) 05.06.03 | 優先日 (日、月、年) 11.06.02 |
| 出願人(氏名又は名称) 株式会社医薬分子設計研究所 | | |

国際調査機関が作成したこの国際調査報告を法施行規則第41条(PCT18条)の規定に従い出願人に送付する。この写しは国際事務局にも送付される。

この国際調査報告は、全部で 5 ページである。

 この調査報告に引用された先行技術文献の写しも添付されている。

1. 国際調査報告の基礎

a. 言語は、下記に示す場合を除くほか、この国際出願がされたものに基づき国際調査を行った。
 この国際調査機関に提出された国際出願の翻訳文に基づき国際調査を行った。b. この国際出願は、スクレオチド又はアミノ酸配列を含んでおり、次の配列表に基づき国際調査を行った。
 この国際出願に含まれる書面による配列表
 この国際出願と共に提出された磁気ディスクによる配列表
 出願後に、この国際調査機関に提出された書面による配列表
 出願後に、この国際調査機関に提出された磁気ディスクによる配列表
 出願後に提出した書面による配列表が、出願時における国際出願の開示の範囲を超える事項を含まない旨の陳述書の提出があった。
 書面による配列表に記載した配列と磁気ディスクによる配列表に記録した配列が同一である旨の陳述書の提出があった。2. 請求の範囲の一部の調査ができない(第I欄参照)。3. 発明の単一性が欠如している(第II欄参照)。4. 発明の名称は 出願人が提出したものと承認する。 次に示すように国際調査機関が作成した。5. 要約は 出願人が提出したものと承認する。 第III欄に示されているように、法施行規則第47条(PCT規則38.2(b))の規定により国際調査機関が作成した。出願人は、この国際調査報告の発送の日から1ヶ月以内にこの国際調査機関に意見を提出することができる。6. 要約書とともに公表される図は、
第 _____ 図とする。 出願人が示したとおりである。 なし 出願人は図を示さなかった。 本図は発明の特徴を一層よく表している。

第I欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見（第1ページの2の続き）

法第8条第3項（PCT17条(2)(a)）の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. 請求の範囲 _____ は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。つまり、

2. 請求の範囲 1-12 は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、

別紙参照。

3. 請求の範囲 _____ は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

第II欄 発明の単一性が欠如しているときの意見（第1ページの3の続き）

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとこの国際調査機関は認めた。

請求の範囲1は、一般式(I)で表される化合物を有効成分として含む、アルツハイマー症の予防及び／又は治療のための医薬に関するものであり、請求の範囲2は、一般式(I)で表される化合物を有効成分として含む、てんかんの予防及び／又は治療のための医薬に関するものである。

請求の範囲1及び2に共通の事項は、一般式(I)で表される化合物を有効成分として含む医薬であるが、これは文献に開示されており(WO 01/12588 A1、WO 99/65449 A1等参照)、新規ではないから、一般式(I)で表される化合物を有効成分として含む医薬は先行技術の域を出す、この共通事項は特別な技術的特徴であるとは認められない。

また、請求の範囲全てに共通の事項であって、特別な技術的特徴と考えられる他の共通の事項は存在しないので、本出願に含まれる発明の数は2である。

1. 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。
- 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。

A. 発明の属する分野の分類(国際特許分類(I.P.C.))

Int.Cl' A61K31/167, 31/17, 31/18, 31/235, 31/277, 31/381, 31/40, 31/402, 31/404, 31/415, 31/4164, 31/421, 331/422, 31/426, 31/427, 31/433, 31/437, 31/44, 31/4406, 31/4418, 31/445, 31/4453, 31/451, 31/454, 31/47, 31/496, 31/4965, 31/498, 31/505, 31/5375, 31/5377, 31/695

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料(国際特許分類(I.P.C.))

Int.Cl' A61K31/167, 31/17, 31/18, 31/235, 31/277, 31/381, 31/40, 31/402, 31/404, 31/415, 31/4164, 31/421, 331/422, 31/426, 31/427, 31/433, 31/437, 31/44, 31/4406, 31/4418, 31/445, 31/4453, 31/451, 31/454, 31/47, 31/496, 31/4965, 31/498, 31/505, 31/5375, 31/5377, 31/695

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース(データベースの名称、調査に使用した用語)
CAPLUS(STN), CAOLD(STN), REGISTRY(STN), MEDLINE(STN)

C. 関連すると認められる文献

| 引用文献の カテゴリー* | 引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示 | 関連する 請求の範囲の番号 |
|-----------------|--|-------------------------|
| X Y | WO 93/24115 A1 (MCGEER, P. L.) 1993.12.09 第12頁 & US 5192753 A & EP 642336 A1 & JP 07-506559 A | 1, 3, 4, 11, 12 5-10 |
| X Y | WO 99/24404 A1 (AMGEN INC.) 1999.05.20 第51頁, 第247頁 & US 6022884 A & EP 1028945 A1 & JP 2001-522834 A & US 6184237 B1 & US 6333341 B1 & US 2002/035094 A1 & US 6458813 B2 | 1, 3, 4, 11, 12 5-10 |
| X Y | WO 96/17832 A1 (WANER-LAMBERT CO.) 1996.06.13 第2頁, 第27頁 & US 5721 234 A & AU 9641522 A | 1-5, 11 6-10, 12 |

 C欄の続きにも文献が列挙されている。 パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

- 「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
- 「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
- 「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献(理由を付す)
- 「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
- 「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

- 「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
- 「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
- 「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
- 「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

05.08.03

国際調査報告の発送日

19.08.03

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号 100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官(権限のある職員)

安藤 倫世

4P

9837

電話番号 03-3581-1101 内線 3492

| C(続き) . | 関連すると認められる文献 | 関連する 請求の範囲の番号 |
|-----------------|--|------------------|
| 引用文献の カテゴリー* | 引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示 | |
| X | WO 01/98290 A1 (PHARMACIA & UPJOHN S.P.A.) 2001.12.27 第48頁, 第57頁 | 1, 3-6, 11, 12 |
| Y | & US 6414013 A & EP 1294707 A1 | 7-10 |
| X | DUMAS, J., "Synthesis and structure-activity relationships of novel small molecule cathepsin D inhibitors" Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters (1999), Vol. 9, No. 17, pp. 2531-2536 | 1, 3-6, 11 |
| Y | | 7-10, 12 |
| X | EP 1205478 A1 (TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES) 2002.05.15 第70頁, 第104頁 | 1, 3-6, 11, 12 |
| Y | & JP 2001-14690 A & WO 01/10865 A1 | 7-10 |
| X | EP 483881 A1 (MERRELL DOW PHARMACEUTICALS, INC.) 1992.05.06 第15頁, 第89頁 & JP 07-033737 A & US 5189054 A & US 5491153 A & US 5675018 A & US 5703107 A | 2-5, 11 |
| Y | | 6-10, 12 |
| X | WO 98/20864 A2 (UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI BRESCIA - DIPARTIMENTO DI SCIENZE BIOMEDICHE) 1998.05.22 第17頁 (アリーナ) | 2-4, 11, 12 |
| Y | | 5-10 |
| X | UPADHYAY, P., "Synthesis and pharmacological evaluation of some new imidazolinones as anticonvulsants" Indian Journal of Heterocyclic Chemistry (1991), Vol. 1, No. 2, pp. 71-74 | 2-5, 7, 11, 12 |
| Y | | 6, 8-10 |
| X | LADVA, K., "Oxadiazoles. Part XV. Synthesis and biological activities of substituted 1,3,4-oxadiazole derivatives" Indian Journal of Chemistry, Section B: Organic Chemistry Including Medicinal Chemistry (1996), Vol. 35B, No. 10, pp. 1062-1066 | 2-5, 7, 11, 12 |
| Y | | 6, 8-10 |
| Y | WO 99/65449 A2 (SMITHKLINE BEECHAM CORPORATION) 1999.12.23 第23-27頁 & JP 2002-518307 A & EP 1085848 A1 | 1-10 |
| Y | WO 00/03991 A1 (TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES) 2000.01.27 第26-32頁 & JP 2002-520395 A & EP 1095021 A1 | 1, 3-10 |
| Y | US 4661630 A (EIZAI CO., Ltd.) 1987.04.28 第3-4欄 & JP 59-118750 A & DE 3346814 A1 & FR 2538386 A & GB 2133006 A | 2-10 |
| PX | WO 02/49632 A1 (株式会社医薬分子設計研究所) 2002.06.27 全文 & AU 2268302 A | 1-12 |

A. 発明の属する分野の分類（国際特許分類（IPC））の続き
Int.C1' A61P25/08, 25/28, 43/00

B. 調査を行った分野 の続き
Int.C1' A61P25/08, 25/28, 43/00

第I欄の2. について

請求の範囲1-12の発明の医薬組成物の有効成分は、極めて広範囲かつ多彩な化合物を包含し、そのすべてについて、完全な調査を行うことは困難である。一方、特許協力条約第6条の意味において明細書に裏付けられ、また、特許協力条約第5条の意味において明細書に開示されているものは、請求の範囲1-12の発明の医薬組成物の有効成分の中のごく僅かな部分に過ぎない。

したがって、請求の範囲1-12及び明細書は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない。

そこで、この国際調査報告では、請求の範囲1-12の発明については、明細書に具体的に記載された化合物に基づいて、合理的な負担の範囲内で、先行技術文献調査を行った。

特許協力条約

発信人 日本国特許庁（国際予備審査機関）

出願人代理人

特許業務法人特許事務所サイクス

あて名

〒 104-0031

東京都中央区京橋一丁目8番7号
京橋日殖ビル8階

般

PCT見解書

(法第13条)
(PCT規則66)発送日
(日、月、年)

19.08.03

| | | | |
|--|---------------------------|-------------------------|---------------|
| 出願人又は代理人 の審査記号 | A 3 1 3 6 3 M | 応答期間 | 上記発送日から 2 月以内 |
| 国際出願番号 PCT/JP03/07128 | 国際出願日 (日、月、年) 05.06.03 | 優先日 (日、月、年) 11.06.02 | |
| 国際特許分類 (IPC) Int.Cl' A61K31/167, 31/17, 31/18, 31/235, 31/277, 31/381, 31/40, 31/402, 31/404, 31/415, 31/4164, 31/421, 31/422, 31/426, 31/427, 31/433, 31/437, 31/44, 31/4406, 31/4418, 31/445, 31/4453, | | | |
| 出願人 (氏名又は名称) 株式会社医薬分子設計研究所 | | | |

1. これは、この国際予備審査機関が作成した 1 回目の見解書である。

2. この見解書は、次の内容を含む。

- I 見解の基礎
- II 優先権
- III 新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての見解の不作成
- IV 発明の単一性の欠如
- V 法第13条 (PCT規則66.2(a)(ii)) に規定する新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての見解、それを裏付けるための文献及び説明
- VI ある種の引用文献
- VII 国際出願の不備
- VIII 国際出願に対する意見

3. 出願人は、この見解書に応答することが求められる。

いつ？ 上記応答期間を参照すること。この応答期間に間に合わないときは、出願人は、法第13条 (PCT規則66.2(d)) に規定するとおり、その期間の経過前に国際予備審査機関に期間延長を請求することができる。ただし、期間延長が認められるのは合理的な理由があり、かつスケジュールに余裕がある場合に限られることに注意されたい。

どのように？ 法第13条 (PCT規則66.3) の規定に従い、答弁書及び必要な場合には、補正書を提出する。補正書の様式及び言語については、法施行規則第6.2条 (PCT規則66.8及び66.9) を参照すること。

なお 補正書を提出する追加の機会については、法施行規則第6.1条の2 (PCT規則66.4) を参照すること。

補正書及び／又は答弁書の審査官による考慮については、PCT規則66.4の2を参照すること。審査官との非公式の連絡については、PCT規則66.6を参照すること。

応答がないときは、国際予備審査報告は、この見解書に基づき作成される。

4. 国際予備審査報告作成の最終期限は、PCT規則69.2の規定により 11.10.04 である。

| | | |
|---|---------------------------|----------|
| 名称及びあて先 日本国特許庁 (IPEA/JP) 郵便番号 100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号 | 特許庁審査官 (権限のある職員) 安藤 倫世 | 4 P 9837 |
| 電話番号 03-3581-1101 内線 3492 | | |

I. 見解の基礎

1. この見解書は下記の出願書類に基づいて作成された。(法第6条(PCT14条)の規定に基づく命令に応答するために提出された差替え用紙は、この見解書において「出願時」とする。)

 出願時の国際出願書類

- | | | |
|---|--------|----------------------|
| <input type="checkbox"/> 明細書 第 _____ | ページ、 | 出願時に提出されたもの |
| 明細書 第 _____ | ページ、 | 国際予備審査の請求書と共に提出されたもの |
| 明細書 第 _____ | ページ、 | 付の書簡と共に提出されたもの |
| <input type="checkbox"/> 請求の範囲 第 _____ | 項、 | 出願時に提出されたもの |
| 請求の範囲 第 _____ | 項、 | PCT19条の規定に基づき補正されたもの |
| 請求の範囲 第 _____ | 項、 | 国際予備審査の請求書と共に提出されたもの |
| 請求の範囲 第 _____ | 項、 | 付の書簡と共に提出されたもの |
| <input type="checkbox"/> 図面 第 _____ | ページ/図、 | 出願時に提出されたもの |
| 図面 第 _____ | ページ/図、 | 国際予備審査の請求書と共に提出されたもの |
| 図面 第 _____ | ページ/図、 | 付の書簡と共に提出されたもの |
| <input type="checkbox"/> 明細書の配列表の部分 第 _____ | ページ、 | 出願時に提出されたもの |
| 明細書の配列表の部分 第 _____ | ページ、 | 国際予備審査の請求書と共に提出されたもの |
| 明細書の配列表の部分 第 _____ | ページ、 | 付の書簡と共に提出されたもの |

2. 上記の出願書類の言語は、下記に示す場合を除くほか、この国際出願の言語である。

上記の書類は、下記の言語である _____ 語である。

- 國際調査のために提出されたPCT規則23.1(b)にいう翻訳文の言語
- PCT規則48.3(b)にいう国際公開の言語
- 国際予備審査のために提出されたPCT規則55.2または55.3にいう翻訳文の言語

3. この国際出願は、ヌクレオチド又はアミノ酸配列を含んでおり、次の配列表に基づき見解書を作成した。

- この国際出願に含まれる書面による配列表
- この国際出願と共に提出された磁気ディスクによる配列表
- 出願後に、この国際予備審査(または調査)機関に提出された書面による配列表
- 出願後に、この国際予備審査(または調査)機関に提出された磁気ディスクによる配列表
- 出願後に提出した書面による配列表が出願時における国際出願の開示の範囲を超える事項を含まない旨の陳述書の提出があった
- 書面による配列表に記載した配列と磁気ディスクによる配列表に記録した配列が同一である旨の陳述書の提出があった。

4. 補正により、下記の書類が削除された。

- 明細書 第 _____ ページ
- 請求の範囲 第 _____ 項
- 図面 図面の第 _____ ページ/図

5. この見解書は、補充欄に示したように、補正が出願時における開示の範囲を越えてされたものと認められるので、その補正がされなかったものとして作成した。(PCT規則70.2(c))

III. 新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての見解の不作成

1. 次に關して、当該請求の範囲に記載されている発明の新規性、進歩性又は産業上の利用可能性につき、次の理由により審査しない。

国際出願全体

請求の範囲 1 - 12 の一部

理由：

この国際出願又は請求の範囲 次の事項を内容としている (具体的に記載すること) は、国際予備審査をすることを要しない。

明細書、請求の範囲若しくは図面(次に示す部分)又は請求の範囲 1 - 12 の記載が、不明確であるため、見解を示すことができない(具体的に記載すること)。

請求の範囲 1 - 12 の発明の医薬組成物の有効成分は、極めて広範囲かつ多彩な化合物を包含し、そのすべてについて、完全な調査を行うことは困難である。一方、特許協力条約第6条の意味において明細書に裏付けられ、また、特許協力条約第5条の意味において明細書に開示されているものは、請求の範囲 1 - 12 の発明の医薬組成物の有効成分の中のごく僅かな部分に過ぎない。

したがって、請求の範囲 1 - 12 及び明細書は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない。

そこで、先の国際調査報告では、請求の範囲 1 - 12 の発明については、明細書に具体的に記載された化合物に基づいて、合理的な負担の範囲内で、先行技術文献調査を行ったので、この調査の範囲で、国際予備審査を行うこととする。

全部の請求の範囲又は請求の範囲 1 - 12 が、明細書による十分な裏付けを欠くため、見解を示すことができない。

請求の範囲 1 - 12 の一部 について、国際調査報告が作成されていない。

2. ヌクレオチド又はアミノ酸の配列表が実施細則の附属書C(塩基配列又はアミノ酸配列を含む明細書等の作成のためのガイドライン)に定める基準を満たしていないので、見解書を作成することができない。

書面による配列表が提出されていない又は所定の基準を満たしていない。

磁気ディスクによる配列表が提出されていない又は所定の基準を満たしていない。

IV. 発明の単一性の欠如

1. 請求の範囲の減縮又は追加手数料の納付の求め（様式PCT/IPEA/405）に対して、出願人は、
- 請求の範囲を減縮した。
 - 追加手数料を納付した。
 - 追加手数料の納付と共に異議を申立てた。
 - 請求の範囲の減縮も、追加手数料の納付もしなかった。
2. 国際予備審査機関は、次の理由により発明の単一性の要件を満たしていないと判断したが、PCT規則68.1の規定に従い、請求の範囲の減縮及び追加手数料の納付を出願人に求めないこととした。
- 請求の範囲1は、一般式（I）で表される化合物を有効成分として含む、アルツハイマー症の予防及び／又は治療のための医薬に関するものであり、請求の範囲2は、一般式（I）で表される化合物を有効成分として含む、てんかんの予防及び／又は治療のための医薬に関するものである。
- 請求の範囲1及び2に共通の事項は、一般式（I）で表される化合物を有効成分として含む医薬であるが、これは文献に開示されており（WO 01/12588 A1、WO 99/65449 A1等参照）、新規ではないから、一般式（I）で表される化合物を有効成分として含む医薬は先行技術の域を出す、この共通事項は特別な技術的特徴であるとは認められない。
- また、請求の範囲全てに共通の事項であって、特別な技術的特徴と考えられる他の共通の事項は存在しないので、本出願に含まれる発明の数は2である。
3. したがって、この見解書を作成するに際して、国際出願の次の部分を、国際予備審査の対象にした。

すべての部分

請求の範囲 _____

に関する部分

見解書

国際出願番号 PCT/JP03/07128

V. 新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての法第13条（PCT規則66.2(a)(ii)に定める見解、それを裏付る文献及び説明

1. 見解

新規性 (N)

請求の範囲 8-10

請求の範囲 1-7, 11-12

有
無

進歩性 (I S)

請求の範囲

請求の範囲 1-12

有
無

産業上の利用可能性 (I A)

請求の範囲 1-12

請求の範囲

有
無

2. 文献及び説明

文献 1 : WO 01/98290 A1 (PHARMACIA & UPJOHN S.P.A.) 2001.12.27

文献 2 : EP 1205478 A1 (TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES) 2002.05.15

文献 3 : DUMAS, J., "Synthesis and structure-activity relationships of novel small molecule cathepsin D inhibitors" Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters (1999), Vol. 9, No. 17, pp. 2531-2536

文献 4 : WO 93/24115 A1 (MCGEER, P. L.) 1993.12.09

文献 5 : WO 99/24404 A1 (AMGEN INC.) 1999.05.20

文献 6 : WO 96/17832 A1 (WANER-LAMBERT CO.) 1996.06.13

文献 7 : UPADHYAY, P., "Synthesis and pharmacological evaluation of some new imidazolinones as anticonvulsants" Indian Journal of Heterocyclic Chemistry (1991), Vol. 1, No. 2, pp. 71-74

文献 8 : LADVA, K., "Oxadiazoles. Part XV. Synthesis and biological activities of substituted 1,3,4-oxadiazole derivatives" Indian Journal of Chemistry, Section B: Organic Chemistry Including Medicinal Chemistry (1996), Vol. 35B, No. 10, pp. 1062-1066

文献 9 : EP 483881 A1 (MERRELL DOW PHARMACEUTICALS, INC.) 1992.05.06

文献 10 : WO 98/20864 A2 (UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI BRESCIA

- DIPARTIMENTO DI SCIENZE BIOMEDICHE) 1998.05.22

文献 11 : WO 99/65449 A2 (SMITHKLINE BEECHAM CORPORATION) 1999.12.23

文献 12 : WO 00/03991 A1 (TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES) 2000.01.27

文献 13 : US 4661630 A (EIZAI CO., Ltd.) 1987.04.28

補充欄（いずれかの欄の大きさが足りない場合に使用すること）

第 V 欄の続き

[1] 請求の範囲1及び3-7に記載された発明は、国際調査報告で引用された上記文献1-6により、新規性及び進歩性を有しない。

文献1-6には、一般式(I)に相当する化合物が、アルツハイマー症の治療に有用であることが記載されている（文献1第48頁、第57頁、文献2第70頁、第104頁、文献3第2534頁、文献4第12頁、文献5第51頁、第247頁、文献6第2頁、第27頁参照）。

文献1-6には、一般式(I)に相当する化合物のうち、Aが水素原子であるものについて記載されており、文献1-3には、環Zに相当する基がハロゲン置換基を有するベンゼン環であるものについて記載されている（上記引用箇所参照）。また、文献5には、環Zに相当する基としてナフチルが例示されている（文献5第244頁参照）。

そして、環Eに相当する基として、5員単環式ヘテロアリールも記載されている（文献1、2、4、5等参照）。

[2] 請求の範囲2-5及び7に記載された発明は、国際調査報告で引用された上記文献6-10により、新規性及び進歩性を有しない。

文献6-10には、一般式(I)に相当する化合物が、てんかんの治療に有用であることが記載されている（文献6第2頁、第27頁、文献7第71-74頁、文献8第1062-1066頁、文献9第15頁、第89頁、文献10第17頁参照）。

文献6-10には、一般式(I)に相当する化合物のうち、Aが水素原子であるものについて記載されており、文献7及び8には、環Zに相当する基がナフタレン環であるものについて記載されている。また、文献8には、環Zに相当する基にはハロゲン置換し得ることについても記載されている（上記引用箇所参照）。

そして、環Eに相当する基として、5員単環式ヘテロアリールも記載されている（文献7、8、10等参照）。

[3] 請求の範囲8-10に記載された発明は、国際調査報告で引用された上記文献11と文献12、13により、進歩性を有しない。

文献11には、フェニルアミドを基本骨格とする化合物が、アルツハイマー症、あるいは、てんかんの治療に有用であることが記載されており（第23-27頁参照）、請求項8-10に記載された発明は、環Eとして、トリフルオロメチル3,5-ジ置換フェニル基を有する点で、これとは相違している。

しかしながら、文献11には更に、アミドの隣接するフェニル基の置換基として炭化水素基やハロゲン等が列記されており、ジ置換とし得ることも記載されている。一方、文献12及び13には、それぞれアルツハイマー症、てんかんの治療に有用な化合物として、同じくフェニルアミドを基本骨格しトリフルオロメチル3,5-ジ置換である化合物が記載されている（文献12第26-32頁、文献13第3-4欄参照）。

そうしてみると、文献11に記載された化合物において、アミドの隣接するベンゼン環上に、トリフルオロメチル3,5-ジ置換を採用してみることは当業者が容易に行い得ることである。

そして、このような置換基の選択により、予想外の格別顕著な効果を奏するものとも認められない。

補充欄（いずれかの欄の大きさが足りない場合に使用すること）

第 欄の続き

国際特許分類（IPC）の続き

31/451, 31/454, 31/47, 31/496, 31/4965, 31/498, 31/505, 31/5375, 31/5377, 31/695,
A61P25/08, 25/28, 43/00

見解書

国際出願番号 PCT/JP03/07128

VI. ある種の引用文献

1. ある種の公表された文書(PCT規則70.10)

| 出願番号 特許番号 | 公知日 (日、月、年) | 出願日 (日、月、年) | 優先日 (有効な優先権の主張) (日、月、年) |
|---|----------------|----------------|----------------------------|
| WO 02/49632 A1 (株式会社医薬分子設計研究所) [EX] | 27.06.02 | 18.12.01 | 18.12.00 |

2. 書面による開示以外の開示(PCT規則70.9)

| 書面による開示以外の開示の種類 | 書面による開示以外の開示の日付 (日、月、年) | 書面による開示以外の開示に言及している 書面の日付 (日、月、年) |
|-----------------|----------------------------|--------------------------------------|
| | | |

特許協力条約

PCT

国際予備審査報告

(法第12条、法施行規則第56条)
〔PCT36条及びPCT規則70〕

| | | |
|--|--|--------------------------------|
| 出願人又は代理人 の番類記号 A 3 1 3 6 3 M | 今後の手続きについては、国際予備審査報告の送付通知（様式PCT/IPEA/4.16）を参照すること。 | |
| 国際出願番号 PCT/J P 0 3 / 0 7 1 2 8 | 国際出願日 (日.月.年) 0 5 . 0 6 . 0 3 | 優先日 (日.月.年) 1 1 . 0 6 . 0 2 |
| 国際特許分類 (IPC) Int.C1' A61K31/167, 31/17, 31/18, 31/235, 31/277, 31/381, 31/40, 31/402, 31/404, 31/415, 31/4164, 31/421, 31/422, 31/426, 31/427, 31/433, 31/437, 31/44, 31/4406, 31/4418, 31/445, 31/4453, | | |
| 出願人（氏名又は名称） 株式会社医薬分子設計研究所 | | |

| |
|---|
| 1. 国際予備審査機関が作成したこの国際予備審査報告を法施行規則第57条（PCT36条）の規定に従い送付する。 |
| 2. この国際予備審査報告は、この表紙を含めて全部で <u>8</u> ページからなる。 <input type="checkbox"/> この国際予備審査報告には、附属書類、つまり補正されて、この報告の基礎とされた及び／又はこの国際予備審査機関に対して訂正を含む明細書、請求の範囲及び／又は図面も添付されている。 (PCT規則70.16及びPCT実施細則第607号参照) この附属書類は、全部で _____ ページである。 |
| 3. この国際予備審査報告は、次の内容を含む。 I <input checked="" type="checkbox"/> 国際予備審査報告の基礎 II <input type="checkbox"/> 優先権 III <input checked="" type="checkbox"/> 新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての国際予備審査報告の不作成 IV <input checked="" type="checkbox"/> 発明の單一性の欠如 V <input checked="" type="checkbox"/> PCT35条(2)に規定する新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての見解、それを裏付けるための文献及び説明 VI <input checked="" type="checkbox"/> ある種の引用文献 VII <input type="checkbox"/> 国際出願の不備 VIII <input type="checkbox"/> 国際出願に対する意見 |

| | |
|--|--|
| 国際予備審査の請求書を受理した日 0 5 . 0 6 . 0 3 | 国際予備審査報告を作成した日 0 5 . 1 1 . 0 3 |
| 名前及びあて先 日本国特許庁 (IPEA/JP) 郵便番号 1 0 0 - 8 9 1 5 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号 | 特許庁審査官（権限のある職員） 安藤 倫世  電話番号 0 3 - 3 5 8 1 - 1 1 0 1 内線 3 4 9 2 |
| | 4 P 9 8 3 7 |

国際予備審査報告

国際出願番号 PCT/JP03/07128

I. 国際予備審査報告の基礎

1. この国際予備審査報告は下記の出願書類に基づいて作成された。(法第6条(PCT14条)の規定に基づく命令に応答するために提出された差し替え用紙は、この報告書において「出願時」とし、本報告書には添付しない。PCT規則70.16, 70.17)

 出願時の国際出願書類

- | | | | |
|-------------------------------------|---------|--------|----------------------|
| <input type="checkbox"/> 明細書 | 第 _____ | ページ、 | 出願時に提出されたもの |
| 明細書 | 第 _____ | ページ、 | 国際予備審査の請求書と共に提出されたもの |
| 明細書 | 第 _____ | ページ、 | 付の書簡と共に提出されたもの |
| <input type="checkbox"/> 請求の範囲 | 第 _____ | 項、 | 出願時に提出されたもの |
| 請求の範囲 | 第 _____ | 項、 | PCT19条の規定に基づき補正されたもの |
| 請求の範囲 | 第 _____ | 項、 | 国際予備審査の請求書と共に提出されたもの |
| 請求の範囲 | 第 _____ | 項、 | 付の書簡と共に提出されたもの |
| <input type="checkbox"/> 図面 | 第 _____ | ページ/図、 | 出願時に提出されたもの |
| 図面 | 第 _____ | ページ/図、 | 国際予備審査の請求書と共に提出されたもの |
| 図面 | 第 _____ | ページ/図、 | 付の書簡と共に提出されたもの |
| <input type="checkbox"/> 明細書の配列表の部分 | 第 _____ | ページ、 | 出願時に提出されたもの |
| 明細書の配列表の部分 | 第 _____ | ページ、 | 国際予備審査の請求書と共に提出されたもの |
| 明細書の配列表の部分 | 第 _____ | ページ、 | 付の書簡と共に提出されたもの |

2. 上記の出願書類の言語は、下記に示す場合を除くほか、この国際出願の言語である。

上記の書類は、下記の言語である _____ 語である。

- 國際調査のために提出されたPCT規則23.1(b)にいう翻訳文の言語
- PCT規則48.3(b)にいう国際公開の言語
- 国際予備審査のために提出されたPCT規則55.2または55.3にいう翻訳文の言語

3. この国際出願は、ヌクレオチド又はアミノ酸配列を含んでおり、次の配列表に基づき国際予備審査報告を行った。

- この国際出願に含まれる書面による配列表
- この国際出願と共に提出された磁気ディスクによる配列表
- 出願後に、この国際予備審査(または調査)機関に提出された書面による配列表
- 出願後に、この国際予備審査(または調査)機関に提出された磁気ディスクによる配列表
- 出願後に提出した書面による配列表が出願時における国際出願の開示の範囲を超える事項を含まない旨の陳述書の提出があった
- 書面による配列表に記載した配列と磁気ディスクによる配列表に記録した配列が同一である旨の陳述書の提出があった。

4. 補正により、下記の書類が削除された。

- 明細書 第 _____ ページ
- 請求の範囲 第 _____ 項
- 図面 図面の第 _____ ページ/図

5. この国際予備審査報告は、補充欄に示したように、補正が出願時における開示の範囲を越えてされたものと認められるので、その補正がされなかったものとして作成した。(PCT規則70.2(c) この補正を含む差し替え用紙は上記1.における判断の際に考慮しなければならず、本報告に添付する。)

III. 新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての国際予備審査報告の不作成

1. 次に関して、当該請求の範囲に記載されている発明の新規性、進歩性又は産業上の利用可能性につき、次の理由により審査しない。

国際出願全体

請求の範囲 1-12 の一部

理由：

この国際出願又は請求の範囲 1-12 の記載が、不明確であるため、見解を示すことを要しない。

明細書、請求の範囲若しくは図面（次に示す部分）又は請求の範囲 1-12 の記載が、不明確であるため、見解を示すことができない（具体的に記載すること）。

請求の範囲 1-12 の発明の医薬組成物の有効成分は、極めて広範囲かつ多彩な化合物を包含し、そのすべてについて、完全な調査を行うことは困難である。一方、特許協力条約第6条の意味において明細書に裏付けられ、また、特許協力条約第5条の意味において明細書に開示されているものは、請求の範囲 1-12 の発明の医薬組成物の有効成分の中のごく僅かな部分に過ぎない。

したがって、請求の範囲 1-12 及び明細書は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない。

そこで、先の国際調査報告では、請求の範囲 1-12 の発明については、明細書に具体的に記載された化合物に基づいて、合理的な負担の範囲内で、先行技術文献調査を行ったので、この調査の範囲で、国際予備審査を行うこととする。

全部の請求の範囲又は請求の範囲 1-12 の記載が、明細書による十分な裏付けを欠くため、見解を示すことができない。

請求の範囲 1-12 の一部について、国際調査報告が作成されていない。

2. ヌクレオチド又はアミノ酸の配列表が実施細則の附属書C（塩基配列又はアミノ酸配列を含む明細書等の作成のためのガイドライン）に定める基準を満たしていないので、有効な国際予備審査をすることができない。

書面による配列表が提出されていない又は所定の基準を満たしていない。

磁気ディスクによる配列表が提出されていない又は所定の基準を満たしていない。

IV. 発明の単一性の欠如

1. 請求の範囲の減縮又は追加手数料の納付の求めに対して、出願人は、
- 請求の範囲を減縮した。
 - 追加手数料を納付した。
 - 追加手数料の納付と共に異議を申立てた。
 - 請求の範囲の減縮も、追加手数料の納付もしなかった。
2. 国際予備審査機関は、次の理由により発明の単一性の要件を満たしていないと判断したが、PCT規則68.1の規定に従い、請求の範囲の減縮及び追加手数料の納付を出願人に求めないこととした。

3. 国際予備審査機関は、PCT規則13.1、13.2及び13.3に規定する発明の単一性を次のように判断する。

- 満足する。
- 以下の理由により満足しない。

請求の範囲1は、一般式(I)で表される化合物を有効成分として含む、アルツハイマー症の予防及び／又は治療のための医薬に関するものであり、請求の範囲2は、一般式(I)で表される化合物を有効成分として含む、てんかんの予防及び／又は治療のための医薬に関するものである。

請求の範囲1及び2に共通の事項は、一般式(I)で表される化合物を有効成分として含む医薬であるが、これは文献に開示されており(WO 01/12588 A1、WO 99/65449 A1等参照)、新規ではないから、一般式(I)で表される化合物を有効成分として含む医薬は先行技術の域を出ず、この共通事項は特別な技術的特徴であるとは認められない。

また、請求の範囲全てに共通の事項であって、特別な技術的特徴と考えられる他の共通の事項は存在しないので、本出願に含まれる発明の数は2である。

4. したがって、この国際予備審査報告書を作成するに際して、国際出願の次の部分を、国際予備審査の対象にした。

- すべての部分

- 請求の範囲 _____

に関する部分

V. 新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての法第12条（PCT35条(2)）に定める見解、それを裏付ける文献及び説明

1. 見解

新規性 (N)

請求の範囲 8-10

請求の範囲 1-7, 11-12

有無

進歩性 (I S)

請求の範囲

請求の範囲 1-12

有無

産業上の利用可能性 (I A)

請求の範囲 1-12

請求の範囲

有無

2. 文献及び説明 (PCT規則70.7)

文献 1 : WO 01/98290 A1 (PHARMACIA & UPJOHN S.P.A.) 2001.12.27

文献 2 : EP 1205478 A1 (TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES) 2002.05.15

文献 3 : DUMAS, J., "Synthesis and structure-activity relationships of novel small molecule cathepsin D inhibitors" Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters (1999), Vol. 9, No. 17, pp. 2531-2536

文献 4 : WO 93/24115 A1 (MCGEER, P. L.) 1993.12.09

文献 5 : WO 99/24404 A1 (AMGEN INC.) 1999.05.20

文献 6 : WO 96/17832 A1 (WANER-LAMBERT CO.) 1996.06.13

文献 7 : UPADHYAY, P., "Synthesis and pharmacological evaluation of some new imidazolinones as anticonvulsants" Indian Journal of Heterocyclic Chemistry (1991), Vol. 1, No. 2, pp. 71-74

文献 8 : LADVA, K., "Oxadiazoles. Part XV. Synthesis and biological activities of substituted 1,3,4-oxadiazole derivatives" Indian Journal of Chemistry, Section B: Organic Chemistry Including Medicinal Chemistry (1996), Vol. 35B, No. 10, pp. 1062-1066

文献 9 : EP 483881 A1 (MERRELL DOW PHARMACEUTICALS, INC.) 1992.05.06

文献 10 : WO 98/20864 A2 (UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI BRESCIA

- DIPARTIMENTO DI SCIENZE BIOMEDICHE) 1998.05.22

文献 11 : WO 99/65449 A2 (SMITHKLINE BEECHAM CORPORATION) 1999.12.23

文献 12 : WO 00/03991 A1 (TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES) 2000.01.27

文献 13 : US 4661630 A (EIZAI CO., Ltd.) 1987.04.28

[1] 請求の範囲 1 及び 3-7 に記載された発明は、国際調査報告で引用された上記文献 1-6 により、新規性及び進歩性を有しない。

文献 1-6 には、一般式 (I) に相当する化合物が、アルツハイマー症の治療に有用であることが記載されている（文献 1 第48頁、第57頁、文献 2 第70頁、第104頁、文献 3 第2534 頁、文献 4 第12頁、文献 5 第51頁、第247頁、文献 6 第2頁、第27頁参照）。

文献 1-6 には、一般式 (I) に相当する化合物のうち、A が水素原子であるものについて記載されており、文献 1-3 には、環 Z に相当する基がハロゲン置換基を有するベンゼン環であるものについて記載されている（上記引用箇所参照）。また、文献 5 には、環 Z に相当する基としてナフチルが例示されている（文献 5 第244頁参照）。

そして、環 E に相当する基として、5員単環式ヘテロアリールも記載されている（文献 1、2、4、5 等参照）。

国際予備審査報告

国際出願番号 PCT/JP03/07128

VI. ある種の引用文献

1. ある種の公表された文書 (PCT規則70.10)

| 出願番号 特許番号 | 公知日 (日、月、年) | 出願日 (日、月、年) | 優先日 (有効な優先権の主張) (日、月、年) |
|---|----------------|----------------|----------------------------|
| WO 02/49632 A1 (株式会社医薬分子設計研究所) [EX] | 27.06.02 | 18.12.01 | 18.12.00 |

2. 書面による開示以外の開示 (PCT規則70.9)

| 書面による開示以外の開示の種類 | 書面による開示以外の開示の日付 (日、月、年) | 書面による開示以外の開示に言及している 書面の日付 (日、月、年) |
|-----------------|----------------------------|--------------------------------------|
| | | |

補充欄（いざれかの欄の大きさが足りない場合に使用すること）

第 V 欄の続き

[2] 請求の範囲2-5及び7に記載された発明は、国際調査報告で引用された上記文献6-10により、新規性及び進歩性を有しない。

文献6-10には、一般式(I)に相当する化合物が、てんかんの治療に有用であることが記載されている（文献6第2頁、第27頁、文献7第71-74頁、文献8第1062-1066頁、文献9第15頁、第89頁、文献10第17頁参照）。

文献6-10には、一般式(I)に相当する化合物のうち、Aが水素原子であるものについて記載されており、文献7及び8には、環Zに相当する基がナフタレン環であるものについて記載されている。また、文献8には、環Zに相当する基にはハロゲン置換し得ることについても記載されている（上記引用箇所参照）。

そして、環Eに相当する基として、5員単環式ヘテロアリールも記載されている（文献7、8、10等参照）。

[3] 請求の範囲8-10に記載された発明は、国際調査報告で引用された上記文献11と文献12、13により、進歩性を有しない。

文献11には、フェニルアミドを基本骨格とする化合物が、アルツハイマー症、あるいは、てんかんの治療に有用であることが記載されており（第23-27頁参照）、請求項8-10に記載された発明は、環Eとして、トリフルオロメチル3,5-ジ置換フェニル基を有する点で、これとは相違している。

しかしながら、文献11には更に、アミドの隣接するフェニル基の置換基として炭化水素基やハロゲン等が列記されており、ジ置換とし得ることも記載されている。一方、文献12及び13には、それぞれアルツハイマー症、てんかんの治療に有用な化合物として、同じくフェニルアミドを基本骨格しトリフルオロメチル3,5-ジ置換である化合物が記載されている（文献12第26-32頁、文献13第3-4欄参照）。

そうしてみると、文献11に記載された化合物において、アミドの隣接するベンゼン環上に、トリフルオロメチル3,5-ジ置換を採用してみることは当業者が容易に行い得ることである。

そして、このような置換基の選択により、予想外の格別顕著な効果を奏するものとも認められない。

国際予審査報告

国際出願番号 PCT/JP03/07128

補充欄（いずれかの欄の大きさが足りない場合に使用すること）

第 欄の続き

国際特許分類 (IPC) の続き

31/451, 31/454, 31/47, 31/496, 31/4965, 31/498, 31/505, 31/5375, 31/5377, 31/695,
A61P25/08, 25/28, 43/00

PATENT COOPERATION TREATY

RECEIVED

03.7.25.2012

SIKs & Co.

KN

PCT

NOTIFICATION OF RECEIPT OF
RECORD COPY
(PCT Rule 24.2(a))

From the INTERNATIONAL BUREAU

To:

SIKS & CO.
8th Floor, Kyobashi-Nisshoku
Bldg., 8-7, Kyobashi 1-chome
Chuo-ku, Tokyo 104-0031
JapanDate of mailing (day/month/year)
15 July 2003 (15.07.03)

IMPORTANT NOTIFICATION

Applicant's or agent's file reference
A31363MInternational application No.
PCT/JP03/07128

The applicant is hereby notified that the International Bureau has received the record copy of the international application as detailed below.

Name(s) of the applicant(s) and State(s) for which they are applicants:

INSTITUTE OF MEDICINAL MOLECULAR DESIGN, INC. (for all designated States except
US)
MUTO, Susumu et al (for US)

| | | |
|--|---|-------------------------|
| International filing date | : | 05 June 2003 (05.06.03) |
| Priority date(s) claimed | : | 11 June 2002 (11.06.02) |
| Date of receipt of the record copy by the International Bureau | : | 27 June 2003 (27.06.03) |

List of designated Offices

AP :GH,GM,KE,LS,MW,MZ,SD,SL,SZ,TZ,UG,ZM,ZW
 EA :AM,AZ,BY,KG,KZ,MD,RU,TJ,TM
 EP :AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HU,IE,IT,LU,MC,NL,PT,RO,SE,SI,SK,TR
 OA :BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,ML,MR,NE,SN,TD,TG
 National :AE,AG,AL,AM,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BR,BY,BZ,CA,CH,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,DZ,
 EC,EE,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,HR,HU,ID,IL,IN,IS,JP,KE,KG,KR,KZ,LC,LK,LR,LS,LT,LU,LV,
 MA,MD,MG,MK,MN,MW,MX,MZ,NI,NO,NZ,OM,PH,PL,PT,RO,RU,SC,SD,SE,SG,SK,SL,TJ,TM,TN,TR,
 TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,YU,ZA,ZM,ZW

The International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland

Facsimile No. (41-22) 338.90.90

Authorized officer:

Patricia Blanchet (Fax 338 9090)

Telephone No. (41-22) 338 9655

Continuation of Form PCT/I.B. J1

NOTIFICATION OF RECEIPT OF RECORD COPY

| | |
|---|---|
| Date of mailing (day/month/year) 15 July 2003 (15.07.03) | IMPORTANT NOTIFICATION |
| Applicant's or agent's file reference A31363M | International application No. PCT/JP03/07128 |

ATTENTION

The applicant should carefully check the data appearing in this Notification. In case of any discrepancy between these data and the indications in the international application, the applicant should immediately inform the International Bureau.

In addition, the applicant's attention is drawn to the information contained in the Annex, relating to:

- time limits for entry into the national phase - see updated important information (as of April 2002)
- confirmation of precautionary designations (if applicable)
- requirements regarding priority documents (if applicable)

A copy of this Notification is being sent to the receiving Office and to the International Searching Authority.

RECEIVED

04.1.8 22

SIKS & Co.

PCT

PATENT COOPERATION TREATY

From the INTERNATIONAL BUREAU

NOTICE INFORMING THE APPLICANT OF THE COMMUNICATION OF THE INTERNATIONAL APPLICATION TO THE DESIGNATED OFFICES

(PCT Rule 47.1(c), first sentence)

Date of mailing (day/month/year)
18 December 2003 (18.12.03)Applicant's or agent's file reference
A31363MInternational application No.
PCT/JP03/07128International filing date (day/month/year)
05 June 2003 (05.06.03)Priority date (day/month/year)
11 June 2002 (11.06.02)

Applicant

INSTITUTE OF MEDICINAL MOLECULAR DESIGN. INC. et al

IMPORTANT NOTICE

1. Notice is hereby given that the International Bureau has communicated, as provided in Article 20, the international application to the following designated Offices on the date indicated above as the date of mailing of this notice:

AU, AZ, BY, CH, CN, CO, DE, DZ, EP, HU, JP, KG, KR, MD, MK, MZ, RU, TM, US

In accordance with Rule 47.1(c), third sentence, those Offices will accept the present notice as conclusive evidence that the communication of the international application has duly taken place on the date of mailing indicated above and no copy of the international application is required to be furnished by the applicant to the designated Office(s).

2. The following designated Offices have waived the requirement for such a communication at this time:

AE, AG, AL, AM, AP, AT, BA, BB, BG, BR, BZ, CA, CR, CU, CZ, DK, DM, EA, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM,
HR, ID, IL, IN, IS, KE, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MG, MN, MW, MX, NI, NO, NZ, OA, OM, PH, PL, PT, RO,
SC, SD, SE, SG, SK, SL, TJ, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW

The communication will be made to those Offices only upon their request. Furthermore, those Offices do not require the applicant to furnish a copy of the international application (Rule 49.1(a-bis)).

3. Enclosed with this notice is a copy of the international application as published by the International Bureau on 18 December 2003 (18.12.03) under No. WO 03/103657

4. TIME LIMITS for filing a demand for international preliminary examination and for entry into the national phase

The applicable time limit for entering the national phase will, subject to what is said in the following paragraph, be 30 MONTHS from the priority date, not only in respect of any elected Office if a demand for international preliminary examination is filed before the expiration of 19 months from the priority date, but also in respect of any designated Office, in the absence of filing of such demand, where Article 22(1) as modified with effect from 1 April 2002 applies in respect of that designated Office. For further details, see *PCT Gazette* No. 44/2001 of 1 November 2001, pages 19926, 19932 and 19934, as well as the *PCT Newsletter*, October and November 2001 and February 2002 issues.

In practice, time limits other than the 30-month time limit will continue to apply, for various periods of time, in respect of certain designated or elected Offices. For regular updates on the applicable time limits (20, 21, 30 or 31 months, or other time limit), Office by Office, refer to the *PCT Gazette*, the *PCT Newsletter* and the *PCT Applicant's Guide*, Volume II; National Chapters, all available from WIPO's Internet site, at <http://www.wipo.int/pct/en/index.html>.

For filing a demand for international preliminary examination, see the *PCT Applicant's Guide*, Volume I/A, Chapter IX. Only an applicant who is a national or resident of a PCT Contracting State which is bound by Chapter II has the right to file a demand for international preliminary examination (at present, all PCT Contracting States are bound by Chapter II).

It is the applicant's sole responsibility to monitor all these time limits.

The International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland

Facsimile No.(41-22) 740.14.35

Authorized officer

Judith Zahra

Telephone No.(41-22) 338.91.11

RECEIVED

04.1.8 E2

SIKS & Co.

PCT

INFORMATION CONCERNING ELECTED
OFFICES NOTIFIED OF THEIR ELECTION

(PCT Rule 61.3)

PATENT COOPERATION TREATY

PCT/JP03/0712

From the INTERNATIONAL BUREAU

To:

SIKS & CO.
8th Floor, Kyobashi-Nisshou Bldg., 8-7, Kyobashi
1-chome
Chuo-ku, Tokyo 104-0031
JAPON

Date of mailing (day/month/year)
18 December 2003 (18.12.03)

Applicant's or agent's file reference
A31363M

IMPORTANT INFORMATION

International application No.
PCT/JP03/07128

International filing date (day/month/year)
05 June 2003 (05.06.03)

Priority date (day/month/year)
11 June 2002 (11.06.02)

Applicant

INSTITUTE OF MEDICINAL MOLECULAR DESIGN. INC. et al

1. The applicant is hereby informed that the International Bureau has, according to Article 31(7), notified each of the following Offices of its election:
EP: AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR
National: AU, BG, CA, CN, DE, GB, IL, JP, KR, MN, NI, NO, PL, RO, RU, SK, US
 2. The following Offices have waived the requirement for the notification of their election; the notification will be sent to them by the International Bureau only upon their request:
AP: GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW
EA: AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM
OA: BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG
National: AE, AG, AL, AM, AT, AZ, BA, BB, BR, BY, BZ, CH, CO, CR, CU, CZ, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI,
GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IN, IS, KE, KG, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MW,
MX, MZ, NZ, OM, PH, PT, SC, SD, SE, SG, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM,
ZW
 3. The applicant is reminded that he must enter the "national phase" before the expiration of 30 months from the priority date before each of the Offices listed above. This must be done by paying the national fee(s) and furnishing, if prescribed, a translation of the international application (Article 39(1) (a)), as well as, where applicable, by furnishing a translation of any annexes of the international preliminary examination report (Article 36(3) (b)) and Rule 74.1.
- Some offices have fixed time limits expiring later than the above-mentioned time limit. For detailed information about the applicable time limits and the acts to be performed upon entry into the national phase before a particular Office, see Volume II of the PCT Applicant's Guide.
- The entry into European regional phase is postponed until 31 months from the priority date for all States designated for the purposes of obtaining a European patent.

The International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland

Authorized officer

Judith Zahra

Facsimile No.(41-22) 740.14.35

Telephone No.(41-22) 338.91.11

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCT

**NOTIFICATION OF TRANSMITTAL
OF COPIES OF TRANSLATION
OF THE INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT**
(PCT Rule 72.2)

To:

SIKS & CO.
8th Floor, Kyobashi-Nishshoku Bldg., 8-7, Kyobashi
1-chome
Chuo-ku, Tokyo 104-0031
JAPON

| | |
|---|---|
| Date of mailing (day/month/year) 02 December 2004 (02.12.2004) | |
| Applicant's or agent's file reference A31363M | IMPORTANT NOTIFICATION |
| International application No. PCT/JP2003/007128 | International filing date (day/month/year) 05 June 2003 (05.06.2003) |
| Applicant INSTITUTE OF MEDICINAL MOLECULAR DESIGN, INC. et al | |

1. Transmittal of the translation to the applicant.

The International Bureau transmits herewith a copy of the English translation made by the International Bureau of the international preliminary examination report established by the International Preliminary Examining Authority.

2. Transmittal of the copy of the translation to the elected Offices.

The International Bureau notifies the applicant that copies of that translation have been transmitted to the following elected Offices requiring such translation:

AZ, CA, CH, CN, CO, EP, GH, KG, KR, MK, MZ, RO, RU, TM

The following elected Offices, having waived the requirement for such a transmittal at this time, will receive copies of that translation from the International Bureau only upon their request:

AE, AG, AL, AM, AP, AT, AU, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EA, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MN, MW, MX, NI, NO, NZ, OA, OM, PH, PL, PT, SC, SD, SE, SG, SK, SL, TJ, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW

3. Reminder regarding translation into (one of) the official language(s) of the elected Office(s).

The applicant is reminded that, where a translation of the international application must be furnished to an elected Office, that translation must contain a translation of any annexes to the international preliminary examination report.

It is the applicant's responsibility to prepare and furnish such translation directly to each elected Office concerned (Rule 74.1). See Volume II of the PCT Applicant's Guide for further details.

The International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland

Authorized officer

Yoshiko Kuwahara

Facsimile No.+41 22 740 14 35

Facsimile No.+41 22 338 90 90



Translation

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

| | | | |
|--|---|---|--|
| Applicant's or agent's file reference A31363M | FOR FURTHER ACTION | See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416) | |
| International application No. PCT/JP03/07128 | International filing date (day/month/year) 05 June 2003 (05.06.03) | Priority date (day/month/year) 11 June 2002 (11.06.02) | |
| International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC A61K31/167, 31/17, 31/18, 31/235, 31/277, 31/381, 31/40, 31/402, 31/404, 31/415, 31/4164, 31/421, 31/422, 31/426, 31/427, 31/433, 31/437, 31/44, 31/4406, 31/4418, 31/445, 31/4453, (see supplemental sheet) | | | |

Applicant

INSTITUTE OF MEDICINAL MOLECULAR DESIGN, INC.

- This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36.
- This REPORT consists of a total of 8 sheets, including this cover sheet.

This report is also accompanied by ANNEXES, i.e., sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT).

These annexes consist of a total of _____ sheets.

- This report contains indications relating to the following items:

- I Basis of the report
- II Priority
- III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- IV Lack of unity of invention
- V Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
- VI Certain documents cited
- VII Certain defects in the international application
- VIII Certain observations on the international application

Date of submission of the demand

05 June 2003 (05.06.03)

Date of completion of this report

05 November 2003 (05.11.2003)

Name and mailing address of the IPEA/JP

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/JP03/07128

I. Basis of the report

1. With regard to the elements of the international application:^{*} the international application as originally filed the description:

pages _____, as originally filed

pages _____, filed with the demand

pages _____, filed with the letter of _____

 the claims:

pages _____, as originally filed

pages _____, as amended (together with any statement under Article 19)

pages _____, filed with the demand

pages _____, filed with the letter of _____

 the drawings:

pages _____, as originally filed

pages _____, filed with the demand

pages _____, filed with the letter of _____

 the sequence listing part of the description:

pages _____, as originally filed

pages _____, filed with the demand

pages _____, filed with the letter of _____

2. With regard to the language, all the elements marked above were available or furnished to this Authority in the language in which the international application was filed, unless otherwise indicated under this item.
These elements were available or furnished to this Authority in the following language _____ which is: the language of a translation furnished for the purposes of international search (under Rule 23.1(b)). the language of publication of the international application (under Rule 48.3(b)). the language of the translation furnished for the purposes of international preliminary examination (under Rule 55.2 and/or 55.3).

3. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international preliminary examination was carried out on the basis of the sequence listing:

 contained in the international application in written form. filed together with the international application in computer readable form. furnished subsequently to this Authority in written form. furnished subsequently to this Authority in computer readable form. The statement that the subsequently furnished written sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed has been furnished. The statement that the information recorded in computer readable form is identical to the written sequence listing has been furnished.4. The amendments have resulted in the cancellation of: the description, pages _____ the claims, Nos. _____ the drawings, sheets/fig. _____5. This report has been established as if (some of) the amendments had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(c)).^{**}

* Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report since they do not contain amendments (Rule 70.16 and 70.17).

** Any replacement sheet containing such amendments must be referred to under item 1 and annexed to this report.

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/JP03/07128

III. Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

1. The questions whether the claimed invention appears to be novel, to involve an inventive step (to be non obvious), or to be industrially applicable have not been examined in respect of:

- the entire international application.
 claims Nos. 1 - a part of 12

because:

- the said international application, or the said claims Nos. _____ relate to the following subject matter which does not require an international preliminary examination (*specify*):

- the description, claims or drawings (*indicate particular elements below*) or said claims Nos. 1-12 are so unclear that no meaningful opinion could be formed (*specify*):

The active ingredients of the medicinal compositions described in the inventions of claims 1-12 include an extremely wide and varied range of compounds, and it is impossible to conduct a complete search of them all. On the other hand, only a small portion of the active ingredients of the medicinal compositions described in the inventions of claims 1-12 are supported by the Specification in the sense of PCT Article 6 and fully disclosed in the Specification in the sense of PCT Article 5.

Therefore, the descriptions of the inventions of claims 1-12 and the Specification do not satisfy the requirement for specificity such that a meaningful international search can be conducted.

As a result, in this international examination report a search of prior art was conducted for the inventions of claims 1-12 within a reasonable scope based on the compounds that are specifically disclosed in the Specification, and this international preliminary examination will be conducted within the scope of that search.

- the claims, or said claims Nos. 1-12 are so inadequately supported by the description that no meaningful opinion could be formed.
 no international search report has been established for said claims Nos. 1 - a part of 12.

2. A meaningful international preliminary examination cannot be carried out due to the failure of the nucleotide and/or amino acid sequence listing to comply with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions:

- the written form has not been furnished or does not comply with the standard.
 the computer readable form has not been furnished or does not comply with the standard.

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/JP03/07128

III. Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

1. The questions whether the claimed invention appears to be novel, to involve an inventive step (to be non obvious), or to be industrially applicable have not been examined in respect of:

 the entire international application. claims Nos. 1 - a part of 12

because:

 the said international application, or the said claims Nos. _____ relate to the following subject matter which does not require an international preliminary examination (*specify*): the description, claims or drawings (*indicate particular elements below*) or said claims Nos. 1-12 are so unclear that no meaningful opinion could be formed (*specify*):

The active ingredients of the medicinal compositions described in the inventions of claims 1-12 include an extremely wide and varied range of compounds, and it is impossible to conduct a complete search of them all. On the other hand, only a small portion of the active ingredients of the medicinal compositions described in the inventions of claims 1-12 are supported by the Specification in the sense of PCT Article 6 and fully disclosed in the Specification in the sense of PCT Article 5.

Therefore, the descriptions of the inventions of claims 1-12 and the Specification do not satisfy the requirement for specificity such that a meaningful international search can be conducted.

As a result, in this international examination report a search of prior art was conducted for the inventions of claims 1-12 within a reasonable scope based on the compounds that are specifically disclosed in the Specification, and this international preliminary examination will be conducted within the scope of that search.

 the claims, or said claims Nos. 1-12 are so inadequately supported by the description that no meaningful opinion could be formed. no international search report has been established for said claims Nos. 1 - a part of 12.

2. A meaningful international preliminary examination cannot be carried out due to the failure of the nucleotide and/or amino acid sequence listing to comply with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions:

 the written form has not been furnished or does not comply with the standard. the computer readable form has not been furnished or does not comply with the standard.

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/JP03/07128

V. Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

| | | | |
|-------------------------------|--------|------------|-----|
| Novelty (N) | Claims | 8-10 | YES |
| | Claims | 1-7, 11-12 | NO |
| Inventive step (IS) | Claims | | YES |
| | Claims | 1-12 | NO |
| Industrial applicability (IA) | Claims | 1-12 | YES |
| | Claims | | NO |

2. Citations and explanations

- Document 1: WO 01/98290 A1 (PARMACIA & UPJOHN S.P.A.) December 27, 2001
 Document 2: EP 1205478 A1 (TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES) May 15, 2002
 Document 3: DUMAS, J., "Synthesis and structure-activity relationships of novel small molecule cathepsin D inhibitors," Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters (1999), Vol. 9, No. 17, pp. 2531-2536
 Document 4: WO 93/24115 A1 (MCGEER, P. L.) December 9, 1993
 Document 5: WO 99/24404 A1 (AMGEN INC.) May 20, 1999
 Document 6: WO 96/17832 A1 (WARNER-LAMBERT CO.) June 13, 1996
 Document 7: UPADHAY P., "Synthesis and pharmacological evaluation of some new imidazolinones as anticonvulsants," Indian Journal of Heterocyclic Chemistry (1991), Vol. 1, No. 2, pp. 71-74
 Document 8: LADVA, K., "Oxadiazoles. Part XV. Synthesis and biological activities of substituted 1,3,4-oxadiazole derivatives," Indian Journal of Chemistry, Section B: Organic Chemistry Including Medicinal Chemistry (1996), Vol. 35B, No. 10, pp. 1062-1066
 Document 9: EP 483881 A1 (MERRELL DOW PHARMACEUTICALS, INC.), May 6, 1992
 Document 10: WO 98/20864 A2 (UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI BRESCIA-DIPARTIMENTO DI SCIENZE BIOMEDICHE) May 22, 1998
 Document 11: WO 99/65449 A2 (SMITHKLINE BEECHAM CORPORATION) December 23, 1999
 Document 12: WO 00/03991 A1 (TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES) January 27, 2000
 Document 13: US 4661630 A (EIZAI CO., LTD.) April 28, 1987

[1] Based on the descriptions in documents 1-6 cited in the international search report, the inventions of claims 1 and 3-7 lack novelty and an inventive step.

Documents 1-6 state that compounds corresponding to General Formula (I) are useful in the treatment of Alzheimer's disease (see document 1 pages 48 and 57, document 2 pages 70 and 104, document 3 page 2534, document 4 page 12, document 5 pages 51 and 247, document 6 pages 2 and 27).

Among the compounds corresponding to General Formula (I), documents 1-6 describe those in which A is a hydrogen atom, and documents 1-3 describe those in which the group corresponding to ring Z is a benzene ring with a halogen substituent (see locations noted above). In addition, document 5 lists a naphthyl as a group corresponding to ring Z (see document 5, page 244).

In addition, these documents describe a five-member heteroaryl group as a group corresponding to ring E (see documents 1, 2, 4, and 5, etc.).

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/JP03/07128

VI. Certain documents cited**1. Certain published documents (Rule 70.10)**

| Application No. Patent No. | Publication date (day/month/year) | Filing date (day/month/year) | Priority date (valid claim) (day/month/year) |
|---|--------------------------------------|---------------------------------|---|
| WO 02/49632 A1 (Institute of Medicinal Molecular Design Inc.) [EX] | 27.06.02 | 18.12.01 | 18.12.00 |

2. Non-written disclosures (Rule 70.9)

| Kind of non-written disclosure | Date of non-written disclosure (day/month/year) | Date of written disclosure referring to non-written disclosure (day/month/year) |
|--------------------------------|--|---|
| | | |

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/JP03/07128

Supplemental Box

(To be used when the space in any of the preceding boxes is not sufficient)

Continuation of Box V:

[2] Based on the descriptions in documents 6-10 cited in the international search report, the inventions of claims 2-5 and 7 lack novelty and an inventive step.

Documents 6-10 state that compounds corresponding to General Formula (I) are useful in the treatment of epilepsy (see document 6, pages 2 and 27, document 7 pages 71-74, document 8 pages 1062-1066, document 9 pages 15 and 89, document 10 page 17).

Among the compounds corresponding to General Formula (I), documents 6-10 describe those in which A is a hydrogen atom, and documents 7 and 8 describe those in which the group corresponding to ring Z is a naphthyl group. In addition, document 8 describes one in which the group corresponding to ring Z may be substituted by a halogen (see locations noted above).

In addition, these documents describe a five-member monocyclic heteroaryl group as a group corresponding to ring E (see documents 7, 8, and 10, etc.).

[3] Based on the description in documents 11, 12, and 13 cited in the international search report, the inventions of claims 8-10 lack an inventive step.

Document 11 states that compounds having a phenyl amide as a basic scaffold are useful in the treatment of Alzheimer's disease and epilepsy (pages 23-27). These differ however, from the inventions of claims 8-10, which have trifluoromethyl 3,5-disubstituted phenyl group as ring E.

However, document 11 lists a hydrocarbon group and halogen, etc., as a substituent of the phenyl group that is adjacent to the amide. Documents 12, and 13 each describe compounds that have the same phenyl amide scaffold and are trifluoromethyl 3,5-disubstituted as compounds that are useful for the treatment of Alzheimer's disease and epilepsy (see document 12, pages 26-32, document 13, columns 3 and 4).

This being the case, persons skilled in the art can easily select trifluoromethyl 3,5-disubstitution on the benzene ring adjacent to the amide in the compound described in document 11.

In addition, this examination finds that the selection of these substituents does not provide any particularly outstanding, unforeseen effect.

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/JP03/07128

Supplemental Box

(To be used when the space in any of the preceding boxes is not sufficient)

Continuation of Box :

Continuation of International Patent Classification (IPC)

31/451, 31/454, 31/47, 31/496, 31/4965, 31/498, 31/505, 31/5375, 31/5377, 31/695,
A61P25/08, 25/28, 43/00

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- BLACK BORDERS**
- IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- FADED TEXT OR DRAWING**
- BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- SKEWED/SLANTED IMAGES**
- COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- GRAY SCALE DOCUMENTS**
- LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.